POWERED BY Dialog

Isoquinoline deriv. used as immunosuppressant and analgesic - prepd. e.g. by adding ethanol to Ophenylenediamine cpd., refluxing in argon stream, adding hydrochloric acid, extracting with chloroform, etc.

Patent Assignee: TORAY IND INC

Patent Family

| Patent Number | Kind | Date | Application Number | Kind | Date | Week | Туре |
|---------------|------|----------|---------------------------|------|----------|--------|------|
| JP 4275288 | Α | 19920930 | JP 9136104 | A | 19910301 | 199246 | В |
| JP 2985322 | B2 | 19991129 | JP 9136104 | A | 19910301 | 200002 | |

Priority Applications (Number Kind Date): JP 9136104 A (19910301)

Patent Details

| Patent | Kind | Language | Page | Main IPC | Filing Notes |
|------------|------|----------|------|-------------|----------------------------------|
| JP 4275288 | A | | 46 | C07D-471/04 | |
| JP 2985322 | B2 | | 46 | C07D-471/04 | Previous Publ. patent JP 4275288 |

Abstract:

JP 4275288 A

Isoquinoline deriv. or its pharmaceutically acceptable salts of formula (I) are new. In (I), R1 is H, 1-5C alkyl, 4-7C cycloalkylalkyl 5-7C cycloalkenylalkyl 7-14C aralkyl 4-5C transalkenyl, allyl, furanyl-2-ylalkyl, thienyl-2-ylalkyl, 1-5C alkanoyl benzoyl, vinyloxycarbonyl, trichloroethoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl or 8-14C arylalkanoyl R2 is H or OR5 (where R5 is H or 1-5C alkanoyl); R3 and R3' are each 1-5C alkyl H, Cl, F, Br, I, 1-5C alkoxy nitro, amino or an alkylamino; R4 is H, 1-3C alkyl benzyl or 1-5C alkanoyl and X is CH or N.

USE/ADVANTAGE - The deriv. is an agonist showing a high selectivity to delta-receptor and used as an immunosuppressant and an analgesic.

In an example, 8ml ethanol is added to 450mg 2-(1-oxo-2-oxa-3-butenyl)- 6,7-dioxo-4a-alpha-(3-methoxyphenyl)- 1,2,3,4,5,6,7,8,8a- beta-decahydro-(I) and 397.5mg o-phenylenediamine and refluxed for 2 hrs. in Ar stream. After cooling, 20ml 1N HCl is added and the mixt. is extracted twice with 30ml chloroform. The organic layer is washed with 20ml 1N HCl and 20ml satd. saline water and dried on anhydrous Mg sulphate. The solvent is distilled off and the residue is dried in vacuo to give 586.9mg amorphous cpd. of the formula (II) having a mpt. of 191-193 deg. C..

Dwg.0/0

Derwent World Patents Index © 2004 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 9248883

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出顧公開番号

特開平4-275288

(43)公開日 平成4年(1992)9月30日

| (51) Int.Cl. ⁵ | 識別記号 | 庁内整理番号 | FI | 技術表示箇所 |
|---------------------------|-------|---------------|----|--------|
| C 0 7 D 471/04 | 112 Z | 8829-4C | | |
| A 6 1 K 31/47 | ABC | 7252-4C | | |
| 31/495 | AAH | 7252-4C | | |
| C 0 7 D 471/04 | 120 | 8829-4C | | |
| | | | | |

審査請求 未請求 請求項の数3(全46 頁)

| | | 番食請求 未請求 請求項の数3(全 46 貝) |
|----------|----------------|-------------------------|
| (21)出願番号 | 特顏平3-36104 | (71)出顧人 000003159 |
| | | 東レ株式会社 |
| (22)出願日 | 平成3年(1991)3月1日 | 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号 |
| | | (72)発明者 長瀬 博 |
| | | 神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会 |
| | | 社基礎研究所内 |
| | | (72)発明者 脇田 尚宜 |
| | | 神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会 |
| | | 社基礎研究所内 |
| | | (72)発明者 河合 孝治 |
| | | |
| | | 神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会 |
| | | 杜基礎研究所内 |
| | | |
| | | 最終頁に続く |

(54) 【発明の名称】 イソキノリン誘導体およびその医薬用途

(57)【要約】

【構成】 一般式(1)

(化1)

(式中R₁ は水素、炭素数 $1\sim5$ のアルキル、炭素数 $4\sim7$ のシクロアルキルアルキル、炭素数 $7\sim1$ 4 のアラルキル、アリル、炭素数 $1\sim5$ のアルカノイル、ピニロキシカルボニル、フラニル -2 -1 イルアルキル、またはトリクロロエトキシカルボニルであり、R₂ は水素またはアセトキシであり、R₃ , R₅ な水素、メチルまたはハロゲンであり、R₄ は水素、メチル、ベンジルまたはアセチルであり、XはCHまたはNである)で表されるイソキノリン誘導体またはそれを有効成分とする免疫

抑制剤、鎮痛剤。

【効果】 一般式(1)で表されるイソキノリン誘導体は 8 ーオピオイドアゴニスト活性を有し、免疫抑制剤、 鎮痛剤として使用できる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

【化1】

[式中R1 は水素、炭素数1~5のアルキル、炭素数4 ~ ? のシクロアルキルアルキル、炭素数 5 ~ ? のシクロ アルケニルアルキル、炭素数7~14のアラルキル、炭 素数4~5のトランスアルケニル、アリル、フラニルー 2-イルアルキル、チエニル-2-イルアルキル、炭素 数1~5のアルカノイル、ペンゾイル、ピニロキシカル ポニル、トリクロロエトキシカルポニル、ペンジルオキ シカルポニルまたは炭素数8~14のアリールアルカノ イルを表し、Rz は水素またはOR。(ここでRa は水 20 素、または炭素数1~5のアルカノイルを表す)を表 し、R:、R:'は独立して炭素数1~5のアルキル、 水素、塩素、弗素、臭素、よう素、炭素数1~5のアル コキシ、ニトロ、アミノ、またはアルキルアミノを表 し、R4 は水素、炭素数1~3のアルキル、ペンジル、 または炭素数1~5のアルカノイルを表し、XはCHま たはNを表す]で示されるイソキノリン誘導体またはそ の薬理学的に許容される塩。

【請求項2】 請求項1記載のイソキノリン誘導体また はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする免疫抑 30

【請求項3】 請求項1記載のイソキノリン誘導体また はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする鎮痛

【発明の詳細な説明】

[0001]

【産業上の利用分野】本発明はデルタオピオイド受容体 に親和性を有する化合物に関する。デルタオピオイド受 容体は鎮痛、免疫、循環系(特に血圧)に関係し、この 受容体に選択性の高いリガンドは鎮痛薬、免疫抑制剤、 免疫増強剤、血圧降下剤等の薬剤として利用できる。

[0002]

【従来の技術】デルタオピオイド受容体は上で述べた様 な多くの薬理作用を有し、この受容体に選択性の高い化 合物は鎮痛薬、免疫抑制剤、免疫増強剤、血圧降下剤と して期待されている。しかし、ペプチド系化合物を除い て、デルタ受容体に選択性の高いリガンドは近年に至る まで発見されていなかった。ペプチド系の化合物は血液 脳関門を通過しにくく、又、体内のペプチダーゼにより ての開発は困難であった。最近にいたり、Portog

heseらはデルタオピオイド受容体に選択性の高いア ンタゴニスト、NTIを発見した (P.S.Portoghese et al., J. Med. Chem., 31, 281, (1988))。このNTIはアル カロイドで、ペプチドと異なり血液脳関門の通過の問題 や、ペプチデアーゼによる分解等の問題は解決されてい る。しかし、このNTIはナルトレキソンを原料にして 合成されているので製造コストが高く、しかもナルトレ キソンは麻薬であるテパインから合成されているため入 10 手が困難である等、問題が多い。一方、デルタ受容体ア ゴニストに関してはDADLE、DPDPE等のペプチ ド類は知られているが、アルカロイドで選択性の良いア ゴニストは未だ開発されていない。

[0003]

【発明が解決しようとする課題】上記薬理作用が期待で きるデルタ受容体に親和性、選択性の高く、原料に麻薬 を使用しないルートで合成でき、血液脳関門の通過やペ プチダーゼに対する安定性の高い、療価なリガンド (ア ゴニスト、アンタゴニスト)が求められている。

[0004]

【課題を解決するための手段】上記目的を達成するため に本発明は下記の構成を有する。すなわち、本発明は一 般式(1)

[0005]

【化2】

【0006】 [式中R1 は水素、炭素数1~5のアルキ ル、炭素数4~7のシクロアルキルアルキル、炭素数5 ~7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7~14のア ラルキル、炭素数4~5のトランスアルケニル、アリ ル、フラニルー2ーイルアルキル、チエニルー2ーイル アルキル、炭素数1~5のアルカノイル、ペンゾイル、 40 ピニロキシカルポニル、トリクロロエトキシカルポニ ル、ペンジルオキシカルポニルまたは炭素数8~14の アリールアルカノイルを表し、Rzは水素またはORs (ここでR: は水素、または炭素数1~5のアルカノイ ルを表す)を表し、Ra、Ra'は独立して炭素数1~ 5のアルキル、水素、塩素、弗素、臭素、よう素、炭素 数1~5のアルコキシ、ニトロ、アミノ、またはアルキ ルアミノを表し、R4 は水素、炭素数1~3のアルキ ル、ペンジル、または炭素数1~5のアルカノイルを表 し、XはCHまたはNを表す]で示されるイソキノリン 容易に分解されるという欠点を有するため上記薬剤とし 50 誘導体またはその薬理学的に許容される塩および眩誘導 体を有効成分とする免疫抑制剤、鎮痛剤である。

【0007】薬理学的に好ましい塩としては塩酸塩、硫 酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、またはメ タンスルホン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、p-トルエンスル ホン酸塩、フタール酸塩、フマール酸塩、マレイン酸 塩、グルタル酸塩等の有機酸塩が挙げられるが、勿論、 これらに限定されるものではない。

【0008】一般式(1)のうちR』としては例えば具 体的には水素、メチル、エチル、プロピル、プチル、ペ ンチル、シクロプロピルメチル、シクロプチルメチル、 シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロ ペンテニルメチル、シクロヘキセニルメチル、アリル、 2-フラニルメチル、2-チエニルメチル、トランス-2-プテニル、シクロプロピルカルボニル、2、2、2 ートリクロロエトキシカルポニル、ピニロキシカルボニ ル、ベンジルオキシカルボニルであり、R2 は水素、O Rs (Rs は水素、アセチル、プロパノイル、プタノイ ル、ペンタノイル)、Ra、Ra'は水素、メチル、塩 素、臭素、弗素、メトキシ、ニトロ、R₄ は水素、メチ ル、エチル、プロピル、ペンジル、アセチル、プロパノ 20 イル、プタノイル、ペンタノイル、XはCH, Nを表*

的に挙げるならば、2-メチル-4αα-(3-ヒドロ + > 7 = 1, - 8 = 1, - 1, - 1, - 2, - 3, - 4, - 4 a. $5, 12, 12a\beta-\pi\rho$ (3-1)-(3-1)-(3-1)-(3-1)-(3-1)-(3-1)4, 4 a, 5, 12, 12 a β - τ - τ ザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4a $\alpha - (3 - \mathsf{LFD} + \mathsf{DFD} + \mathsf{DFD}) - 8 - \mathsf{DFD} + \mathsf{DFD}$ 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒドロ ルー4 a α - (3 - メトキシフェニル) - 8 - プチルー 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒ ドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチルー4ααー(3-ヒドロキシフェニル)-8-プ ロモー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 $a\beta$ -オ クタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリ ン、2-メチル-4αα-(3-メトキシフェニル)-8-70-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β - λ - *す。中でも好ましくはR1 はメチル、シクロプロピルメ チル、シクロプチルメチル、アリル、2-フラニルメチ ル、シクロプロピルカルポニル、2、2、2-トリクロ ロエトキシカルボニル、ピニロキシカルボニル、R2 は 水素、アセトキシ、Rs、Rs 'は水素、メチル、塩 素、弗素、R。は水素、メチル、ペンジル、アセチルが 挙げられる。

【0009】本発明の一般式(1)の化合物のうちR1 がメチル、Ra が水素、Ra 、Ra ' が水素、Ra が水 10 素、XがNの化合物(式2)を次の様に命名する。すな わち、2-メチル-4aα-(3-ヒドロキシフェニ ル) -1、2、3、4、4 a, 5, 12, 12 a β - オ クタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン と命名する。また、Riがメチル、Riが水素、Ri、 Rs 'が水素、Raが水素、XがCHの化合物(式3) を次の様に命名する。すなわち、2-メチル-4αα-(3-EFD+2) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a α-オクタヒドローキノリノ [2, 3 -g] イソキノリンと命名する。

[0010] 【化3】

【0011】上記命名法に従って本発明の化合物を具体 30 ル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 12 aβ-オクタヒドローキノキザリノ[2, 3-シフェニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 aβ-オクタヒドローキノキザリノ 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒドロ ーキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチ ルー4 a α - (3 - メトキシフェニル) - 8, 9 - ジメ ーキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチ 40 チルー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オ クタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリ ン、2-メチル-2-オキサ-3-プテニル)-4αα - (3-ヒドロキシフェニル) - 8, 9-ジプロモー 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチルー2-オキサー3-プテニル)-4αα-(3-メトキシフェニル) -8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 $a\beta - \frac{1}{2}\beta + \frac{1}{2}\beta$ ザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4a ノリン、2-メチル $-4a\alpha-$ (3-ヒドロキシフェニ 50 $\alpha-$ (3-ヒドロキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ

5 -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタ ヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2 $-メチル-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)-8,9$ -ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 $a\beta - \lambda D = \lambda D =$ キノリン、2-メチル-4αα-(3-ヒドロキシフェ ニル) -8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 $a, 5, 12, 12 a\beta - \lambda D \beta L \Gamma D - \lambda J + J \Gamma J$ [2, 3-g] 4y+100, 2-x+n-4aa-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチルー $4a\alpha$ -(3-ヒドロキシフェニル)-1,2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒドロ ーキノリノ[2,3-g]イソキノリン、2-メチルー $4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 1, 2, 3, 4,$ 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] 4y+100, $2-700-4a\alpha-$ (3-ヒドロキシフェニル) -1、2、3、4、4 a,5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3 20 ルー4 a α - (3 - メトキシフェニル) - 8 - メチルー -g] $\forall y \neq J$ $\exists J$ キシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 1 $2a\beta-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキ$ ノリン、2-シクロプロピルメチル-4αα-(3-ヒ ドロキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, $12a\beta-\pi /9 + \pi /9 +$ イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4αα-(3-1)+25, 12, 12 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3 -g] イソキノリン、2 -ペンジルー $4a\alpha$ -(3-t)30 ル) -8-プロモ-11, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, ドロキシフェニル) -1、2、3、4、4 a, 5, 1 2, $12a\beta - \frac{1}{2}$ イソキノリン、2-ペンジル-4αα-(3-メトキシ フェニル) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β - λ -ン、2-フェネチルー4αα-(3-ヒドロキシフェニ ル) -1、2、3、4、4 a、5、12、12 a β-オ クタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2 -フェネチル-4αα-(3-ヒドロキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒ 40 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3-g]ルー4 a α - (3 - ヒドロキシフェニル) - 8 - メチル -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メ チルー4αα-(3-メトキシフェニル)-8-メチル -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シ クロプロピルメチルー4ααー(3-ヒドロキシフェニ \mathcal{N}) -8- \neq $\mathcal{F}\mathcal{N}-1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12,

キノリン、2-メチル-4-αα-(3-メトキシフェ ニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 1 2, $12a\beta - \frac{1}{2}\beta + \frac{1}{2}\beta +$ イソキノリン、2ーペンジルー4ααー(3ーヒドロキ シフェニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 $a\beta$ - d - -g] イソキノリン、2-ペンジル-4aα-(3-メ トキシフェニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 [2, 3-g] イソキノリン、2-フェネチルー4aa 3, 4, 4 a、5、1 2、1 2 a β-オクタヒドローキ **ノリノ[2,3-g]イソキノリン、2-フェネチルー** 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ ーキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-**4 a α - (3 - ヒドロキシフェニル) - 8 - メチルー** 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノリノ [2、3-g] イソキノリン、2-アリ 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチ ν - 4 a α - (3 - E Γ D + Σ Z Z Z V) - 8 - Z D E-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メ チルー4 a α - (3 - メトキシフェニル) - 8 - プロモ -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シ クロプロピルメチルー4 a α- (3-ヒドロキシフェニ $12a\beta-f$ キノリン、2-メチル-4-αα-(3-メトキシフェ ニル) -8-プロモー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, $12a\beta - \frac{1}{2}$ イソキノリン、2ーペンジル-4αα-(3-ヒドロキ シフェニル) -8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3 -g] イソキノリン、2-ペンジル-4aα-(3-メ トキシフェニル) -8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 [2, 3-g] $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{$ -(3-ヒドロキシフェニル) -8-プロモ-1, 2,3, 4, 4 a、5、12、12 a β - オクタヒドローキ ノリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-フェネチルー $4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8 - プロモー 1,$ 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドロ -キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4 a α - (3 - ヒドロキシフェニル) - 8 - プロモー 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒ 12a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソ 50 ドローキノリノ [2、3-g] イソキノリン、2-アリ

ルー4 a α - (3 - メトキシフェニル) - 8 - プロモー 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチ メチルー1、2、3、4、4 a、5、12、12 a 8 -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、 $2-メチル-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)-8,$ 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 $a\beta - \frac{1}{2}\beta + \frac{1}$ リン、2-シクロプロピルメチルー $4a\alpha$ ー(3-ヒド 10 2, 3, 4, 4a, 5, 12, $12a\beta$ -オクタヒドロ ロキシフェニル) -8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β-オクタヒドローキノリ ノ [2, 3-g] イソキノリン、 $2-メチル-4-a\alpha$ - (3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒドロ -キノリノ[2,3-g]イソキノリン、2-ペンジル -4aα-(3-ヒドロキシフェニル)-8,9-ジメ チルー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オ クタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2 -ペンジル-4a α -(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12

 $a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノ リン、2-フェネチル-4αα-(3-ヒドロキシフェ 5、12、12 $a\beta$ -オクタヒドローキノリノ[2, 3 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ J[2, 3-g] イソキノリン、2-Tリルー4aα-(3-ヒドロキシフェニル)-8,9-ジメチル-1, ーキノリノ [2、3-g] イソキノリン、2-アリルー 4 a α - (3 - メトキシフェニル) - 8, 9 - ジメチル -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンなどがあ るが、もちろんこれに限られるものではない。

【0012】本発明の一般式(1)の化合物のうちXが 窒素、R1 がメチル基、R2 が水素の化合物 (一般式 (13))は、具体的には以下の条件下で得られる(チ ヤート1)。

[0013] 【化4】

チャート

【0014】第一工程ではまず初めに一般式(4)で示 される化合物に強塩基を作用させてアニオンを発生さ せ、ジプロモ体(5)と反応させた後、ヨウ化ナトリウ ムを用いて環化反応を行い、更に得られたエナミンをア ミンに還元する方法である(R4 は前記定義と同じ)。 原料として用いる一般式(4)のうち、R. がメチル基 のものはD. M. Zimmerman (J. Med. Chem., 29, 1517(1986))らの方法に従って合成できる。最初の(4)のアニ オンとジプロモ体の反応では強塩基として、n-プチル 40 リチウム、s-プチルリチウム、t-プチルリチウムな どのアルキルリチウムが用いられるが、通常はn-プチ ルリチウムで満足すべき結果が得られる。溶媒はエーテ ル、THF、DME等のエーテル系溶媒が用いられる が、通常THFが用いられ、温度については-100~ 50℃の範囲で実行可能であるが、特に-80~0℃で 満足すべき結果が得られる。次の環化反応ではヨウ化ナ トリウム、ヨウ化カリウムあるいはヨウ化カルシウムを 用いて炭酸カリウム、炭酸ナトリウムのような塩基存在

酸カリウムが好ましい。溶媒はアセトニトリルあるいは DMF、DMS Oのような双極性アプロティック系の溶 媒が用いられ、なかでもDMFが好ましい。温度は0~ 300℃の範囲で実行可能であるが、なかでも70~2 00℃の場合に満足すべき結果が得られる。更に得られ たエナミンを還元してアミンとする場合には還元剤とし て、酸存在下、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノ ホウ素ナトリウムのような水素化金属化合物を用いるか あるいはパラジウムー炭素のような触媒存在下水素添加 する。その中でもトランス配置のアミン(6)を得る場 合には、水素化シアノホウ素ナトリウムが好ましい結果 を与える。添加する酸としては通常メタノール性塩化水 素が用いられる。溶媒はメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系の溶媒が用いられるが、 中でもメタノールが好ましい。反応温度は-80~50 ℃の範囲が考えられ、中でも-40~20℃が通常用い られる範囲である。続く第二工程は、アミン(6)の室 素上のメチル基を一般式(7)で示されるクロル炭酸エ 下で行なうことができるが、特にヨウ化ナトリウムと炭 50 ステルを用いて塩基の存在下でウレタンに変換する工程

である。式(7)でR6 はピニルまたは2,2,2-トリクロ ロエチル基を表わす。塩基としては酸塩化物と反応しな いような立体障害の大きな置換基を有するアミンあるい は炭酸カリウムのような無機塩が用いられる。そのなか でもプロトンスポンジ、ヒュニッヒ塩基が好ましく用い られる。溶媒は塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭 素、1、2ージクロロエタンのようなハロゲン系の溶媒 が好ましく用いられ、中でも1、2-ジクロロエタンが 好ましく用いられる。反応温度は-80~100℃の範 囲が考えられるが、通常は0℃~室温付近で満足すべき 10 結果が得られる。第三工程はジオールの保護基を除去す る工程であり、塩酸(メタノール性塩化水素を含む)、 酢酸、p-トルエンスルホン酸等の酸存在下でメタノー ル、エタノール、水等のプロティック系の溶媒を用いる が、中でもメタノール性塩化水素を用い、その場合通常 0℃~室温で満足すべき結果が得られる。次の第四工程 はジオール体を酸化してジケトンとする工程であるが、 酸化剤としてDMSOと種々の活性剤例えばDCC、オ キサリルクロリド、無水酢酸等の組合せを用いる方法が あるが、中でもDMSOとオキサリルクロリドを用いた 20 時に良好な結果が得られる。その場合、溶媒は塩化メチ レン、クロロホルム等の塩素系溶媒が用いられるが、特 に塩化メチレンが好ましく用いられる。更につづく第五 工程では一般式(11)で示されるジアミン誘導体を用 いて縮合反応を行い、キノキザリン誘導体を合成する工 程である。式(11)でR:、R: 'は前配定義と同じ である。溶媒はメタノール、エタノール、プタノール等 のアルコール系溶媒、酢酸、プロピオン酸等の脂肪酸系 溶媒、DMF、DMSO等の双極性アプロティック系溶 媒を挙げることができるが、中でもアルコール系容媒が 30 好ましく、特にエタノールが好ましい。反応温度は0~ 300℃の範囲が考えられるが、中でも25~150℃ の範囲で実行可能であり、通常は60~120℃で好ま しく実行される。次の第六工程はウレタンを還元してN - メチル体に変換する工程である。用いる還元剤は水素 化リチウムアルミニウム、水素化ジイソプチルアルミニ ウム、水素化ピス (2ーメトキシエトキシ) アルミニウ ムナトリウム (Red Al) 等が挙げられるが、中でも水 素化ジイソプチルアルミニウムが好ましい。還元剤が水 素化ジイソプチルアルミニウムを用いた時の溶媒として 40

12

は、エーテル、シクロヘキサン、ペンゼン、トルエンが 用いられるが、中でもトルエンが好ましい。反応温度は $-100\sim100$ での範囲で実行可能であるが、特に $-80\sim0$ での範囲で好ましい結果が得られる。

【0015】一般式(13)で示される化合物のうち、 R4 が水素の化合物 (一般式 (2) ') は特にR4 がメ チル基の一般式 (13) で示される化合物を溶媒に溶か し、メルカプタン存在下塩基と反応させるか、3価のホ ウ素化合物と反応させることにより容易に得ることがで きる(式中Rs、Rs 'は前配定義に同じ)。溶媒はメ ルカプタンと塩基を用いる際にはDMF、DMSO、H MPA等の双極性アプロティック系溶媒が好ましく用い られ、中でもDMFが好ましい。又、3価のホウ素を使 用する際には塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素 等のハロゲン系溶媒が好ましく、中でも塩化メチレンが 好ましい。メルカプタンとしてはC1~C10の鎖状の側 鎖を有するものが挙げられ、通常はn-プロピルメルカ プタンが好ましく用いられる。塩基としてはカリウム t プトキシド、カリウムエトキシド、カリウムメトキシ ド、ナトリウム t - プトキシド、ナトリウムエトキシ ド、ナトリウムメトキシド等のアルコール類のアルカリ 金属塩、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化 金属化合物、ナトリウムアミド等のアミドアニオンの金 属塩が用いられるが、通常はカリウム t ープトキシドを 用いて十分満足すべき結果が得られる。3価のホウ素と しては三ヨウ化ホウ素、三臭化ホウ素、三塩化ホウ素等 が挙げられ、中でも三臭化ホウ素が好ましい。反応温度 としてはメルカプタンを用いる場合は0~300℃の範 囲が考えられ、中でも50~200℃が好ましく、特に 120~180℃が好ましい。三価のホウ素を用いる場 合には-80~50℃が好ましく、特に0~30℃が好 ましく用いられる。

【0016】また、一般式(1)においてXが窒素、R1がメチル基以外の化合物については、後で述べる変換法(チャート3)によって(12)から容易に合成できる。次に、本発明の一般式(1)においてXがCHの化合物については、以下の条件を用いることによって得ることができる(チャート2、3)。

[0017]

2 【化5】

【0018】式(1) においてXがCH、Ri がメチル 基の場合は、一般式(14)で示される化合物を一般式 (15) で示されるアミノアルデヒド誘導体と溶媒中酸 触媒の存在下で反応させることにより容易に得ることが できる(チャート2)。ここでRa、Ra'、Raは前 記定義と同じである。一般式 (14) の化合物のうち、 R. がメチル基の化合物は、D.M. Zimmerman らの方法 (J. Org. Chem., 54, 1442, (1989)) に従って合成できる。溶 棋としてはメタノール、エタノール等のアルコール系溶 媒、酢酸、プロピオン酸等の脂肪酸系溶媒、DMF, D 30 きる。 MS〇等の双極性アプロティック系溶媒を挙げることが できるが、中でもアルコール系溶媒が好ましく、特にエ タノールが好ましい。一般式(15)で示されるアミノ アルデヒド誘導体としてはo-アミノベンズアルデヒド 誘導体が挙げられる。酸触媒としては塩酸、硫酸、硝 酸、リン酸等の無機酸、メタンスルホン酸、p-トルエ

ンスルホン酸、酢酸、ギ酸、プロピオン酸等の有機酸が 挙げられ、中でも塩酸、硫酸、メタンスルホン酸が好ま しく用いられるが、もちろんこれらに限られるものでは ない。反応温度では0~300℃の範囲が考えられる が、中でも25~150℃の範囲で実行可能であり、通 常は60~120℃で好ましい結果が得られる。

【0019】一般式 (16) で示される化合物のうちR 4 が水素の一般式(3) で示される化合物はチャート 1の第七工程で示した条件と同様な条件で得ることがで

【0020】また、本発明の一般式(1)においてXが CH、R1 がメチル基以外の化合物 (一般式 (21)) については、以下の条件を用いることによって得ること ができる (チャート3)。

[0021]

【化6】

$$R_{\gamma} \cap N$$
 $R_{0}R_{3}$
 (V)
 $R_{0}R_{3}$
 R_{1}
 $R_{0}R_{3}$
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{3}
 R_{3}
 R_{3}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{5}
 $R_$

チャート

【0022】第一工程はチャート1の第二工程と同様で ある。つづく第二工程は窒素の保護基を除去し、2級ア ミン(18)に変換する工程である。R。がピニル基の 場合はメタノール性塩化水素を用いて容易に加溶媒分解 することができる。反応は通常メタノールの遺流下で行 なわれる。R。が2,2,2-トリクロロエチル基の場合は酸 触媒存在下、亜鉛で還元的に除去できる。酸としては酢 酸、塩酸、硫酸、硝酸等が挙げられるが、通常は酢酸を 溶媒と酸触媒を兼ねて用いることにより、十分満足すべ き結果が得られる。その場合、反応は通常室温で実行で 40 ルミニウムが好ましい。溶媒としてはエーテル、シクロ きる。第三工程は2級アミン(18)を塩基存在下、酸 塩化物と反応させ、アミド(20)を得る工程である (R, はC2 ~C4 のアルキル基、C3 ~C6 のシクロ アルキル基、C。~C。のシクロアルケニル基、フェニ ル基、Cr ~C13のアラルキル基、C3 ~C4 のトラン スーアルケニル基、ビニル基、または2-フラニル基を 表わす)。塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロ ピルエチルアミン、プロトンスポンジ等の三級アミンが 用いられるが、通常はトリエルアミンで十分満足すべき 結果が得られる。溶媒はエーテル、THF, DME, ジ 50 下の条件で得られる (チャート4)。

オキサン等のエーテル系溶媒あるいはDMF、DMSO 等の双極性アプロティック系の溶媒が用いられ、中でも THFが好ましく用いられる。反応は-80~100℃ の範囲で実行でき、中でも0~30℃の範囲が好まし い。第四工程はアミドを還元してアミンに変換する工程 である。還元剤としては、水素化リチウムアルミニウ ム、水素化ジイソプチルアルミニウム、水素化ピス(2 ーメトキシエトキシ) アルミニウムナトリウム (Red Al) 等が挙げられるが、中でも、水素化ジイソプチルア ヘキサン、ペンゼン、トルエン等が好ましく用いられ、 中でもトルエンが好ましい。反応温度は-100~10 0℃の範囲で実行可能であるが、特に-80~0℃の範 囲で好ましい結果が得られる。一般式 (21) で示され る化合物のうちR4 が水素の一般式(3)"で示される 化合物はチャート1の第七工程で示した条件と同様な条 件で得ることができる。

【0023】一般式(1)の化合物のうち、R1 がメチ ル基、R2 水酸基、Xがメチンの化合物は具体的には以

17

[0024]

チャート4

【0025】第一工程はD. M. Zimmermanら 30 足すべき結果が得られる。第三工程は、エポキシ体 (2 の方法(J. Org. Chem. 1989, 54, 14 42) に従って合成できるエナミン体(22) の窒素上 のメチル基を一般式(7)で示されるクロル炭酸エステ ルを用いて塩基の共存下でカーパメート体に変換する工 程である。式(23)でR。はベンジルまたはトリクロ ロエチル基を表す。塩基としては酸塩化物と反応しない ような立体障害の大きな物が用いられる。例えば、プロ トンスポンジ、ヒューニッヒ塩基の様なものが好ましく 用いられる。溶媒は、塩化メチレン、クロロホルム、四 溶媒が好ましく用いられ、通常は1,2-ジクロロエタ ンが好ましく用いられる。反応温度は、-80~100 ℃で実行でき、通常は0℃~室温付近で満足すべき結果 が得られる。第二工程は、カーパメート体(23)に過 酸を作用させて、エポキシ体とする工程である。用いる 過酸として通常は、m-クロロ過安息香酸で十分満足す べき結果が得られる。溶媒は、塩化メチレン、クロロホ ルム、四塩化炭素の様なハロゲン系溶媒が好ましく用い られ、通常は塩化メチレンが用いられる。反応温度は、

4) を還元的に開環し橋頭位水酸基体(25) とするエ 程である。還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、 水素化シアノホウ素ナトリウムの様な水素化金属化合物 を用い、酢酸、塩酸、メタンスルホン酸等の酸性条件下 で反応すると好ましい結果が得られる。特に、酢酸を溶 媒兼用で用い、水素化ホウ素ナトリウムで還元するのが 好ましい。反応温度は-80℃~50℃で実行可能であ るが、なかでも0℃から室温付近で満足すべき結果が得 られる。第四工程は、橘頭位水酸基体(25)のカーバ 塩化炭素、1,2-ジクロロエタンの様なハロゲン系の 40 メート部とアセテート部を同時に還元してジヒドロキシ アミン体(26)を得る工程である。用いる還元剤は、 水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソプチルアル ミニウム、水素化ホウ素リチウム等があげられるが、中 でも水素化アルミニウムリチウムが好ましい。溶媒とし ては、エーテル、THF、DME、ジオキサン等のエー テル系溶媒が好ましく用いられ、中でもTHFが好まし い。反応は、-40℃~100℃の範囲で実行でき、な かでも0℃~室温付近が好ましい。第五工程は、ジヒド ロキシアミン体 (26) の2級水酸基を酸化してヒドロ $-80\sim50$ で実行でき、通常は0 ℃ \sim 室温付近で満 50 キシケトン体 (27) とする工程である。酸化剤として

は、クロム酸、過マンガン酸カリウム、DMSO-DC C、DMSO-オキザリルクロライド等があげられる が、なかでもDMSO-オキザリルクロライドが好まし い。溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、等 のハロゲン系溶媒が用いられ、特にジクロロメタンが好 ましい。反応は、-100℃~0℃の範囲で実行でき、 特に-80℃~-50℃が好ましい。キノリン体(2 8) を得る第六工程、さらに一般式 (28) で示される* *化合物のうちR4 が水素の一般式(3)''' で示される 化合物を得る第七工程は、それぞれチャート2の第一工 程およびチャート1の第七工程で示した条件と同様な条 件で得ることができる。 またRi がメチル基以外の化 合物(一般式(33))については以下の条件を用いる ことによって得ることができる(チャート5)。

[0026]

(化8]

チャート5

【0027】第一工程、第二工程は、チャート4の工程 1、2によって得られるカーパメート体(24)を2級 40 アミン(29)を経由してアミド体(30)に変換する 工程である。これらの工程は、それぞれチャート3の第 二工程、第三工程の方法にしたがって行うことができ る。第三工程は、アミドアセテート体(30)をジヒド ロキシアミン体(31)に変換する工程である。本工程 は、チャート4の第四工程と同様の方法で実行できる。 第四工程は、チャート4の第五工程と同様に2級水酸基 体(31)をケトン体(32)へと酸化する工程であ る。さらにキノリン体を得る第五工程、一般式(33) で示される化合物のうちRaが水素の一般式(3)''' 50 本発明の化合物は特に優れた銀痛剤、免疫抑制剤として

で示される化合物を得る第六工程は、それぞれチャート 2の第一工程およびチャート1の第七工程で示した条件 と同様な条件で得ることができる。

【0028】本発明のイソキノリン誘導体は8-オピオ イド受容体に選択性の高いアゴニストである。 δ-オピ オイド受容体は鎮痛、免疫、循環系(特に血圧)に関係 し、この受容体に選択性の高いリガンドは鎮霜薬、免疫 抑制剂[臓器移植(腎臓、肝臓、心臓)、皮膚移植、自 己免疫疾患(リューマチ、各種アレルギー、膠原病、骨 租繋等の難治性疾患等)に使用」、血圧降下剤等の薬剤 として利用できることが知られており、上配疾患のうち

使用できる。本発明の化合物を鎮痛剤、免疫抑制剤とし て臨床に使用する際にはフリーの塩基またはその塩自体 でもよく、また安定剤、緩衝剤、希釈剤、等張剤、防腐 剤等の賦形剤を適宜混合してもよい。剤型としては注射 剤、カプセル剤、座薬、経口剤等、種々の形態のものが 用いられる。投与量は投与対象、投与方法、症状によ り、適宜決定されるが、注射剤の場合は0.001 ~1g/日 の範囲で投与される。本発明の化合物を含む薬剤は0.05 ~99% の範囲で含むものが考えられ、通常は注射剤の場 合は0.5 ~20%、経口剤の場合は0.1 ~50% の範囲を含 10 む薬剤が用いられる。

[0029]

【実施例】以下、実施例を挙げて本発明を更に具体的に 説明するが、もちろん本発明はこれらに限られるもので はない。

【0030】参考例1

 $2 - メチル - 4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 1,$ 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a β - デカヒド ロー2, 2ージメチルー1, 3ージオキソロ[4, 5ー g] イソキノリン 1

[0031]

【化9】

【0032】アルゴン気流下、1-メチル-4-(3- 30 Mass(EI 法):331(M⁺) メトキシフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピ リジン10.09g (49.65mmol) を無水TH F100m1に溶かして-10℃に冷却し、n-ブチル リチウム30.3ml(1.637N、49.65mm o 1)を滴下して30分間撹拌した後、-78℃に冷却 した。次に2,2-ジメチル-4,5-ピス(プロモメ チル) -1, 3-ジオキソラン28.60g (99.3 mmol) を無水THF70mlに溶かし-78℃に冷 却した後、上記のアニオンの溶液を摘下し、1時間撹拌 した。次に水50m1を加え、更に飽和炭酸水素ナトリ 40 ウム水溶液50mlを加えて、酢酸エチル100mlで 2回抽出した。有機層を飽和食塩水50mlで洗浄し、 無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去すると4 0. 48gの油状物が得られた。 上記の油状物をアル ゴン気流下無水DMF80mlに溶かし、ヨウ化ナトリ ウム37.21g(248.3mmol)と無水炭酸力 リウム34.31g(248.3mmol)を加えて、 100℃で30分、130℃で30分、150℃で1時 間半加熱した。放冷した後不溶物をろ別し、ろ液からD

m1、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50m1を加え て、酢酸エチル50mlで3回抽出した。有機層を飽和 **食塩水50m1で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し** た。溶媒を減圧下で留去し、乾燥すると30.25gの 油状物が得られた。この油状物をメタノール90m1に 溶かし、水素化シアノホウ素ナトリウム13.47g (198.6mmol)を加えて、-30~-15℃に 冷却した。反応液にメタノール性塩化水素18ml(約 4N、約72.0mmol)をゆっくり滴下して、30 分間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50m1 を加え、溶媒のメタノールを留去した後、水50m1を 加えて、酢酸エチル100mlで2回抽出した。有機層 を水50m1で3回、飽和食塩水50m1で洗浄した 後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した 後、得られた油状物をカラムクロマトグラフィー(シリ カゲル、2~30%メタノールークロロホルム)で分離

22

【0033】IR(液膜法) cm⁻¹:3372,2940,1607,1582,1 20 460, 1288, 1236, 1122, 1050, 847, 785

精製すると4. 42gの標題化合物が得られた(収率2

NMR(CDC13,500MHz) δ:1.27,1.29(合わせて3H,s),1.3 9, 1.40(合わせて3H, s), 1.57~1.64(0.5H, m), 1.79~2.1 7(3日, m), 2.17 ~2.30(1.5日, m), 2.33, 2.35(合わせて3日, s), 2. 45, 2. 51 (1H, m), 2. 60 \sim 2. 75 (2H, m), 2. 78 \sim 2. 86 (1 H, m), 2.88 \sim 3.03(2H, m), 3.12 \sim 3.17(0.5H, m), 3.52 \sim 3.57(0.5H, m), 3.74 \sim 3.85(0.5H, m), 3.12 \sim 3.17(0.5 H, m), 3.52 \sim 3.57(0.5H, m), 3.74 \sim 3.85(0.5H, m), 3.81 (3H, s), 3. 92 \sim 3. 98(0.5H, m), 6. 71 \sim 6. 77(1H, m), 6. 89 \sim 7.03(3H, m), 7.21 \sim 7.25(1H, t, J=7.94Hz)

6. 9%).

高分解能マススペクトル

C20 H29 NOa としての計算値 331.21474 実測値 331.21286。

【0034】参考例2

2-(1-オキソー2-オキサー3-プテニル)-6, 7-i1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8aβ-デカ ヒドロイソキノリン 2

[0035]

【化10】

【0036】アルゴン気流下、クロロギ酸ピニル0.3 8ml (4.53mmol) とプロトンスポンジ1.6 MFを減圧下湯浴40℃以下で留去した。残渣に水50 50 2g (7.54mmol)を無水ジクロロメタン8ml

に溶かし、氷冷した。次に2ーメチル-4αα-(3-メトキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a β - \vec{r} β - \vec{r} β - β -3-ジオキソロ[4, 5-g] イソキノリン500mg (1.508mmol)を無水トルエン2mlで2回共 沸した後、無水ジクロロメタン3m1に溶かし、これを 上配の反応液に加え、室温で1時間撹拌した。溶媒を留 去し、エーテル10mlを加えて不溶物をろ別した。ろ 液を1 N塩酸30mlで3回洗浄し、更に飽和食塩水3 0mlで洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。 溶媒を留去すると502.5mgの黄色の油状物である カルパミン酸エステルが得られた。

【0037】この油状物をメタノール6m1に溶かし氷 冷した後、メタノール性塩化水素0.9m1(約4N、 約3.6mmo1)を加え、2時間半撹拌した。反応液 に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10mlを加え、酢酸 エチル50m1、30m1で2回抽出した。有機層を飽 和食塩水20m1で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾 燥した後、溶媒を留去すると348.4mgの淡黄色の アモルファスであるジオールが得られた(収率 77. 1%)。次にアルゴン気流下オキサリルクロリド80. 7mg(0.636mmol)を無水ジクロロメタン1 m1に溶かして-78℃に冷却し、無水DMSO58. 7mg (0. 751mmol) を加えた。10分間撹拌*

元素分析:

C19 H21 NOs としての計算値

実測値

【0039】実施例1

2-(1-オキソー2-オキサー3-プテニル)-4a 30 $\alpha - (3 - \lambda) + 2 = 2, 3, 4, 4$

*した後、上記のジオール100.3mg(0.289m mo1) を無水ジクロロメタン1m1に溶かしたものを 加え、更に無水ジクロロメタンで洗浄し、その洗浄液も 加えた。反応液を-78℃で20分間撹拌した後、トリ エチルアミン0. 24ml(1.734mmol)を加 えて更に1時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶 液6mlを加えて、酢酸エチル15mlで2回抽出し た。有機層を飽和食塩水10mlで洗浄後、無水硫酸マ グネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣を 10 カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、メルク社ロー パーカラムタイプB, シクロヘキサン: 酢酸エチル=4: 1) で分離精製すると、46.4mgの標題化合物が得 られた(収率 46.8%)。

24

【0038】 m.p.:155~157 ℃

IR(KBr法)cm -1:3364, 2944, 1702, 1676, 1601, 1435, 1274, 1236, 1203, 1156, 1042, 884, 787

NMR(CDC13, 500MHz) $\delta:1.73 \sim 1.94(1H, m), 2.25 \sim 2.35$ (1H, m), 2.46 \sim 2.68(2H, m), 3.03(1H, d, J=16.18Hz), 3.1 2 ~3.19(1日, m), 3.45 ~3.66(1日, m), 3.77, 3.79(合わせ 20 T3H, s), 3. 96~4. 10(1H, m), 4. 22 ~4. 36(1H, m), 4. 43 ~ $4.51(1H, m), 4.72 \sim 4.86(1H, m), 5.87 \sim 6.00(1H, m), 6.0$ $6 \sim 6.22(1H, m)$, $6.69 \sim 6.75(1H, m)$, $6.78 \sim 6.89(2H, m)$ \mathbf{m}), 7.06 \sim 7.26(2 \mathbf{H} , \mathbf{m})

Mass(EI 法):343(M+)

С N Н 66.46 6.16 4.08 66.57 6.32 4.22 .

 $\times a$, 5, 12, 12 $a\beta$ – λ 0 – λ 1 – λ 1 – λ 2 – λ 3 – λ 4 – λ 5 – λ 6 – λ 7 – λ 8 – λ 9 [2, 3-g] (3+1)

[0040] 【化11】

【0041】2ー(1-オキソー2-オキサー3-プテ 40 ニル) -6, 7-ジオキソ-4αα-(3-メトキシフ エニル) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8 $a\beta$ -デカヒドロイソキノリン450mg(1.31m mo1)とo-フェニレンジアミン397.5mg (3. 93mmol) にエタノール8mlを加え、アル ゴン気流下2時間加熱湿流した。放冷した後、1 N塩酸 20m1を加え、クロロホルム30m1で2回抽出し た。有機層を1N塩酸20ml、飽和食塩水20mlで 洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去 し、滅圧下で乾燥するとアモルファスの標題化合物 5 8 50 7.11(1E, t, J=7.93Hz), 7.22 ~7.30(3E, m), 7.61~7.67(2

6. 9mgが得られた(収率108%)。

[0 0 4 2] m.p.:191~193 ℃

IR(KBr法)cm-1:2918, 1717, 1649, 1609, 1578, 1491, 1460, 1 439, 1408, 1270, 1253, 1234, 1152, 1052, 876, 766, 708 NMR (CDC13, 500MHz) δ :1.87 \sim 1.96 (1H, m), 2.30 \sim 2.38 (1H, m), 2.62 ~2.70(1H, m), 2.88~3.03(1H, m), 3.16(1 H, d, J=16.48Hz), $3.35\sim3.45(2H, m)$, $3.55\sim3.64(1H, m)$, 3. 68(3H, s), 3. 78(1H, d, J=16.48Hz), 4. $06 \sim 4.16(1H, m)$, $4.27\sim4.41(1H, m), 4.46\sim4.54(1H, m), 4.77\sim4.90(1$ H, m), 6. 62 (1H, dd, J=7. 93, 2. 45Hz), 6. 95 \sim 7. 07 (2H, m),

 $H, m), 7.88 \sim 7.96(2H, m)$ Mass(EI 法):415(M+) 高分解能マススペクトル

C25 H25 Na Oa としての計算値:415.19173

実測値:415.19197。

【0043】同様にしてo-フェニレンジアミンの代わ りに4-メチル-1、2-フェニレンジアミン、4-プ チルー1, 2-フェニレンジアミン、4-プロモー1, 2-フェニレンジアミン、4-メトキシ-1, 2-フェ ニレンジアミン、4, 5 - ジメチルー1, 2 - 2 - 2 - 10 - 2 - 3 + 3 + 7 + 4 + + 4 + 4 + + 4 + + 4 + + + + + + + ンジアミン、4,5-ジプロモー1,2-フェニレンジ アミン、4、5-ジメトキシー1、2-フェニレンジア ミン、4-クロロー5-プロモー1、2-フェニレンジ アミンを用いてそれぞれ2-(1-オキソー2-オキサ -3-プテニル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)$ -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 $a\beta$ -オクタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソ キノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニ ル) -4 a α - (3 - メトキシフェニル) -8 - プチル - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタ 20 水素ナトリウム水溶液 2 0 m l とクロロホルム 2 0 m l ヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2 - (1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル)-4aα - (3-メトキシフェニル) -8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキ **ノキザリノ** [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オ キソー2-オキサー3-プテニル)-4αα-(3-メ トキシフェニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 $a, 5, 12, 12a\beta-x\rho$ [2, 3-g] $\frac{1}{2}$ オキサー3ープテニル) ー4 a α - (3 - メトキシフェ 30 ニル) -8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] $\frac{1}{2}$ オキサー3ープテニル)ー4aαー(3ーメトキシフェ ニル) -8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 aβ-オクタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサー3ープテニル)ー4aαー(3-メトキシフェ ニル) -8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノキザリノ 40 実測値:359.20105。 [2, 3-g] $\frac{1}{2}$ オキサー3ープテニル)-4αα-(3-メトキシフェ ニル) -8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 $a, 5, 12, 12a\beta-xd$ [2,3-g]イソキノリンが得られる。

【0044】実施例2

2-メチルー $4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒドロ -キノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン4 [0045]

【化12】

26

【0046】無水トルエン11m1に2-(1-オキソ シフェニル) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 $a\beta$ -オクタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソ キノリン174. 9mg (0. 421mmol) を加え T-78℃に冷却し、1.5M水素化ジイソプチルアル ミニウムートルエン溶液1. 02ml (1.53mmo 1) を加えた。-78℃で10分間撹拌後、メタノール 2mlを加えた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液2ml とクロロホルム20mlを加え撹拌した後、ハイフロス ーパーセルを用いて不溶物をろ過した。ろ液に飽和炭酸 を加えて分液し、更に水層をクロロホルム50mlで抽 出した。有機層を飽和食塩水20m1で洗浄後、無水硫 酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をカラ ムクロマトグラフィー(シリカゲル、2~50%メタノ ールークロロホルム) で分離精製すると、103.9m gの標題化合物が得られた(収率 68.7%)。

【0047】分解点:177~179℃(クロロホルムーエ ーテルから再結晶)

IR(KBr法)cm -1:3384, 2940, 2798, 1607, 1578, 1489, 1462, 1437, 1288, 1245, 1048, 876, 779, 764, 708

NMR (CDC13, 400MHz) δ : 2.03 ~2.18(2H, m), 2.28 ~2.30 (1H, m), 2.41(3H, s), 2.72 \sim 2.77(1H, m), 2.77 \sim 2.89(2H, m)m), 3.02 ~3.07(1H, m), 3.17(1H, d, J=16.79Hz), 3.32~3. 41(1H, m), 3. $41 \sim 3.52(1H, m)$, 3. 69(3H, s), 3. 75(1H, d, J=16.82Hz), 6.56 \sim 6.61(1H, m), 7.03 \sim 7.12(3H, m), 7.58 \sim 7.66(2H, m), 7.87 \sim 7.93(2H, m)

Mass(EI 法):359(M⁺)

高分解能マススペクトル

C28 H26 N8 Oとしての計算値:359.20092

【0048】同様にして2-(1-オキソ-2-オキサ $-3-プテニル) - 4 a \alpha - (3-メトキシフェニル)$ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタ ヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリンの代 わりに2~(1-オキソー2-オキサー3-プテニル) -4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒ ドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル)-4aα-50 (3-メトキシフェニル) -8-プチル-1, 2, 3,

4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノキ ザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ -2-7+4-3-7+1 -4aa-(3-1)+1シフェニル) -8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサー3ープテニル)-4aa-(3-メトキシフェ ニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 1 $2, 12a\beta-f$ -プテニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, $12a\beta-オクタヒドローキノキザリノ [2, 3-g]$ イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プ テニル) $-4a\alpha - (3-メトキシフェニル) -8,9$ -ジプロモー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β - τ -ノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニ ν) -4 a α - (3 - λ + 2) = 2νメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ 20 ノリン、2-メチル-4aα- (3-メトキシフェニ -オクタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノ リン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル) $-4a\alpha - (3-メトキシフェニル) - 8-クロロ-9$ -70 ± -1 , 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β ーオクタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノ リンを用いてそれぞれ2-メチル-4aα-(3-メト キシフェニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, $5, 12, 12a\beta-7$ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aα-*

【0051】無水ジクロロメタン1m1に1M三臭化ホ ウ素のジクロロメタン溶液 0.96ml (0.96mm o 1) を加え、氷冷して激しく撹拌している中に 2 −メ ノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン117. 1mg (0.326mmol) を無水ジクロロメタン2mlに 溶かしたものをゆっくり加えた。更に無水ジクロロメタ ン5mlで洗浄し、その洗浄液も反応液に加えた。室温 で20分間撹拌した後反応液を、濃アンモニア水20m 1と氷を激しく撹拌している中へ加えた。これをクロロ ホルム:メタノール=3:1の混合溶媒50m1で3回 抽出した。有機層を飽和食塩水10m1で洗浄し、無水 硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。得られた残

* (3-メトキシフェニル) -8-プチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノキ ザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4a 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a B - オクタヒドローキ ノキザリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチルー**4αα-(3-メトキシフェニル)-8-メトキシー** 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2g] イソキノリン、2 - (1-オキソー2-オキサー3 10 メチルー4 a α - (3-メトキシフェニル) - 8, 9 -ジメチルー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノ リン、2-メチル-2-オキサ-3-プテニル)-4a α-(3-メトキシフェニル)-8.9-ジプロモー 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ジメトキシー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - τ - \mathcal{W}) -8-0 $\mathbf{U}\mathbf{U}-9-\mathbf{J}\mathbf{U}\mathbf{E}-1$, 2, 3, 4, 4 α, 5, 12, 12 αβ-オクタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0049】実施例3

2-メチル-4αα-(3-ヒドロキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン5 [0050]

【化13】

%メタノールークロロホルム)で分離精製すると13 8. 7mgの標題化合物を含む固体が得られた。これに メタノールを加え、メタンスルホン酸のメタノール溶液 を加えて塩とした後、カラムクロマトグラフィー(セフ 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒドローキ 40 ァデックスLH-20、メタノール) で分離精製する と、32.8mgの純粋な標題化合物のメタンスルホン 酸塩が得られた(収率 22.8%)。

【0052】標題化合物

分解点: >220℃

IR(KBr法)cm -1:3220, 2966, 1584, 1491, 1466, 1263, 1098, 1025, 872, 801, 768, 708

NMR (CD30D, 500MHz) δ :2. 12 \sim 2. 23(1H, m), 2. 54 \sim 2. 7 $1(3H, m), 2.80(3H, s), 2.90\sim3.00(1H, m), 3.23\sim3.30(1H, m)$ H, m), 3.40 \sim 3.60(4H, m), 3.68(1H, d, J=16.48Hz), 4.59(1 査をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、5~10 50 H.brs), 6.52(1E, dd, J=7.94, 1.23Hz), 6.93 ~7.01(2E,

m). 7.04(1H, t, J=7.94Hz), 7.68 \sim 7.75(2H, m), 7.85 \sim 7. 94 (2H, m)

Mass(FAB法):346(M++1) 高分解能マススペクトル

* Czz Hz4 Na Oとしての計算値: 346.1919

実測値:346.1905

標題化合物のメタンスルホン酸塩

m.p.:160~163 ℃

元素分析 C22 H24 Na O・CHa SOa H・O、3 H2 Oとしての

> Н N

計算值 61.81 6.22 9.40 7.17

実測値 62.15 6.29 9.38 7.24

【0053】同様にして2-メチル-4aα-(3-メ トキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, $12a\beta-\tau d\rho L \Gamma U-\tau L T U U [2, 3-g]$ イソキノリンの代わりに2-メチルー $4a\alpha$ - (3-メ トキシフェニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 $a, 5, 12, 12a\beta-f$ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-1)-(3-1)-(3-1)-(3-1)-(3-1)-(3-1)4, 4a, 5, 12, 12aB-オクタヒドローキノキ ザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4a $\alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8 - プロモー1, 2,$ 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキ 20 キシフェニル) - 8, 9 - ジメチルー1, 2, 3, 4, ノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチルー 4 a α - (3 - メトキシフェニル) - 8 - メトキシー 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチルー4ααー (3ーメトキシフェニル) -8, 9-ジメチルー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ -オクタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノ リン、2-メチル-2-オキサ-3-プテニル)-4a 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒ 30 α - (3 - ヒドロキシフェニル) - 8 - クロロー 9 - プ ドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチルー4ααー (3-メトキシフェニル) -8,9-ジメトキシー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキ ノリン、2-メチル-4αα-(3-メトキシフェニ \mathcal{N}) -8-9 $-9-\mathcal{I}$ -1, 2, 3, 4, 4 [2,3-g]イソキノリンを用いてそれぞれ2-メチ ルー4 a α - (3 - ヒドロキシフェニル) - 8 - メチル -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタ※40

[0056] 2-メチル-4aα-(3-メトキシフェ $-\mu$) -6-7+y-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, $8a\beta - \frac{1}{2} - \frac{$

%ヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、210 ーメチルー4 a α - (3 - ヒドロキシフェニル) - 8 -J + N - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリ ン、2-メチルー $4a\alpha$ -(3-ヒドロキシフェニル) $-8-70\pm-1$, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 $a\beta$ -オクタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソ キノリン、2-メチル-4αα-(3-ヒドロキシフェ 2, 12 a β-オクタヒドローキノキザリノ [2, 3-4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドローキノキザリ ノ[2,3-g]イソキノリン、2-メチル-2-オキ サー3-プテニル)-4αα-(3-ヒドロキシフェニ ル) -8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, $12a\beta - \pi D = \pi D =$ -g] $\forall y \neq J$ $\exists J$ ロキシフェニル) -8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノキ **ザリノ** [2, 3-g] イソキノリン、2-メチルー4a ロモー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オ クタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン が得られる。

【0054】実施例4

2-メチル $-4a\alpha-(3-$ メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドロ -+/1/2 [2, 3-g] 4/2+/1/2 6

[0055]

【化14】

ド399. 8mg (3.30mmol) を無水エタノー ル5m1に加え、更にメタンスルホン酸0.18m1 (2.75mmol)を加えて17時間加熱還流した。 mg(1.08mmol)と2-アミノベンズアルデヒ 50 放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10mlと水1

0mlを加えて、酢酸エチル50ml, 30mlで2回 抽出した。有機層を飽和食塩水20m1で洗浄し、無水 硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣を力 ラムクロマトグラフィー(シリカゲル、アンモニア飽和 クロロホルム:クロロホルム=1:2~1:1) により分配精 製し、更にエーテルで洗浄しながら結晶をろ過すると、 306.0mgの標題化合物が得られた(収率 79.

【0057】m.p.:178.5~179 ℃ (酢酸エチルから再結 晶)

元素分析

C₂₄ H₂₆ N₂ Oとしての計算値 実調値

【0058】同様にして、2-アミノベンズアルデヒド の代わりに2-アミノー4-メチルベンズアルデヒド、 2-アミノー4-プチルペンズアルデヒド、2-アミノ -4-プロモベンズアルデヒド、2-アミノ-4-メト キシペンズアルデヒド、2-アミノ-4,5-ジメチル ベンズアルデヒド、2-アミノ-4、5-ジプロモベン ズアルデヒド、2-アミノ-4、5-ジメトキシベンズ 20 アルデヒド、2-アミノー4-クロロー5-プロモベン ズアルデヒドを用いるとそれぞれ2-メチル-4αα-(3-x)+24, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ **ノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4αα-**(3-メトキシフェニル) - 8 - プチル - 1, 2, 3,4, 4 a, 5, 12, 12 a β - $\frac{1}{2}$ - $\frac{$ ノ[2,3-g]イソキノリン、2-メチル-4αα-(3-1)-(3-1)-(3-1)-(3-1)-(3-1)-(3-1)J[2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aα-3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキ **ノリノ**[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4a α-(3-メトキシフェニル)-8、9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aB-オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチ $\mathcal{N}-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)-8、9-ジプ$ ロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オ クタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2 *40* ろ別した。ろ液から溶媒を留去した後、再度メタノール $-メチル-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)-8、9$ -ジメトキシー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 リン、2-メチル-4αα-(3-メトキシフェニル) -8-000-9-70-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3 -g] イソキノリンが得られる。

【0059】実施例5

2-メチルー4aα-(3-ヒドロキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ 50 1421, 1352, 1267, 1249, 1147, 779, 756

* IR(KBr法)cm -1:3392, 2940, 2806, 1605, 1578, 1493, 1286, 1245, 1044, 777, 770

NMR (CDC13, 400MHz) δ :1.96 ~2.06(1H, m), 2.12 ~2.20 (1H, m), 2. 25 ~2. 32 (1H, m), 2. 38 (3H, s), 2. 59 ~2. 80 (3H, s) $H, m), 2.92 \sim 2.97(1H, m), 3.09 \sim 3.18(2H, m), 3.22 \sim 3.$ 32(1H, m), 3. 68(3H, s), 3. 76(1H, d, J=16.47Hz), 6. $55 \sim 6$. 61(1H, m), $7.03\sim7.12(3H, m)$, $7.37\sim7.42(1H, m)$, 7.53 \sim 7.58(1H, m), 7.61 \sim 7.66(1H, m), 7.77(1H, s), 7.91(1H, d. J=8. 54Hz)

*10 Mass(FAB法):359(M++1)

С Н 80.41 7.31 7.81 80.48 7.32 7.92

ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン $\underline{7}$ [0060] 【化15】

【0061】アルゴン気流下、t-ブトキシカリウム3 09. 1mg (2. 75mmol) を無水DMF6m1 に溶かし、n-プロパンチオール0.36m1(3.8 6mmol)を加えて数分間加熱還流した。放冷した **後、2 - メチル - 4 a α - (3 - メトキシフェニル) -**1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドローキノリ 30 ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン197, 5 mg (0.551mmol) を無水DMF3mlに溶か したものを加えた。更に無水DMF1m1で洗浄し、そ の洗浄液も加えた後、4時間加熱還流した。反応液を放 冷し、減圧下でDMFを留去した。残渣に水10mlを 加え、クロロホルム:メタノール=3:1の混合溶媒3 0mlで3回抽出した。有機層を飽和食塩水10mlで 洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮し た。得られた残渣にメタノール20mlを加えて加熱 し、溶けないアモルファスの標題化合物24.3mgを 4mlを加えて氷冷しながら、メタンスルホン酸のメタ ノール溶液を加えてpH2とした。溶媒を留去し、その 残渣をカラムクロマトグラフィー(セファデックスLH -20、メタノール) で分離精製すると、180.0m gの標題化合物のメタンスルホン酸塩が得られた(収率 73.7%).

【0062】標題化合物

分解点:260 ~265 ℃

IR(KBr法)cm -1:3032, 2930, 2804, 1618, 1582, 1493, 1454,

NMR (DMS0-d6, 500MHz) $\delta:1.91 \sim 2.00(1H, m), 2.09(1H, m)$ t. J=12.21Hz), 2. 30(1H, d, J=13.43Hz), 2. 60 \sim 2. 67(1H, m), 2.68 \sim 2.75(1H, d, J=11.60Hz), 2.75 \sim 2.84(1H, m). 2. 94 \sim 3. 02(1H, m), 3. 08(1H, d, J=16. 48Hz), 3. 20 \sim 3. 42 (2H, m), 3. 63(1H, d, J=16. 48Hz), 6. 42~6. 48(1H, m), 6. 9 $2 \sim 7.01(3H, m)$, 7.47(1H, t, J=7.33Hz), $7.58\sim 7.64(1H.$ m), 7. 77 (1H, d, J=8. 54Hz), 7. 82 (1H, d, J=8. 55Hz), 8. 00 (1 *

計算値

元素分析

С Н N S 54.14 6.18 5.05 11.56 53.94 6.22 5.05 11.62

実測値 【0063】同様にして、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, $12a\beta-7409$ LFU-+111[2, 3-g] イソキノリンの代わりに2-メチル-4αα-(3-メ トキシフェニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 $a, 5, 12, 12 a \beta - 7 4 9 + 7 4 - 7 4 + 7$ [2, 3-g] 4y+100, $2-y+n-4a\alpha-$ (3-1) - (3-14, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β ーオクタヒドローキノリ 20 g] イソキノリン、2 ーメチルー 4 a α ー (3 ーヒドロ **ノ[2,3-g]イソキノリン、2-メチル-4aα-**(3-メトキシフェニル) -8-プロモー1, 2, 3,4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - π - **ノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4αα-**(3-メトキシフェニル) - 8 - メトキシ - 1, 2,3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a B - オクタヒドローキ ノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4a α-(3-メトキシフェニル)-8、9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチ 30 $\alpha-(3-メ$ トキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4ル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8、9-ジブ ロモー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オ クタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2 -メチル-4 a α- (3-メトキシフェニル) -8、9 リン、2-メチル-4αα-(3-メトキシフェニル) -8-0 -9-7 -1, 2, 3, 4, 4a,5, 12, 12 aβ-オクタヒドローキノリノ [2, 3 -g] イソキノリンを用いるとそれぞれ2-メチル-4 40 $a\alpha - (3 - E$ ドロキシフェニル) - 8 - メチル - 12, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドロ ーキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチルー 4 a α - (3 - ヒドロキシフェニル) - 8 - プチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチ ルー4ααー(3-ヒドロキシフェニル)-8-プロモ -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メ

* H, s)

Mass (PAB法):345(M++1) 高分解能マススペクトル

C23 H24 N2 Oとしての計算値: 345.1967

実測値:345.1967

標題化合物のメタンスルホン酸塩

n.p.:154~157 ℃

C11 H24 N1 O・2 CH1 SO1 H・H2 Oとしての

キシー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オ クタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2 $-メチル-4a\alpha-(3-ヒドロキシフェニル)-8$ 、 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 リン、2-メチル-4αα-(3-ヒドロキシフェニ ν) -8、9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 $a\beta$ - $a\beta$ - キシフェニル) -8、9-ジメトキシ-1, 2, 3. 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ **ノ[2,3-g]イソキノリン、2-メチル-4αα-**(3-ヒドロキシフェニル) -8-クロロ-9-プロモ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンが得られ る。

【0064】実施例6

2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル)-4a $a, 5, 12, 12 a\beta - 3779 EFD - 4797$ [2, 3-g] イソキノリン 8

[0065]

【化16】

【0066】アルゴン気流下、2-メチル-4aa-(3-メトキシフェニル) - 1, 2, 3, 4, 4 a.5, 12, 12 $a\beta$ - オクタヒドローキノリノ [2, 3] -g] イソキノリン300mg (0.837mmol) とプロトンスポンジ179. 4mg (0.837mmo 1) を無水ジクロロエタン4m1に溶かし、氷冷した。 次にクロロギ酸ピニル 0. 2 1 m 1 (2. 4 7 m m o 1) を摘下し、室温で一晩撹拌した。反応液に1N塩酸 チルー4a α - (3-ヒドロキシフェニル) -8-メト 50 50mlを加えて、ジクロロメタン15mlと10ml

で2回抽出した。得られた有機層を1N塩酸50mlで2回、水30ml、飽和食塩水30mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を濃縮すると淡黄色のアモルファス336.5mgが得られた。このアモルファスをエーテルで洗浄しながらろ過すると、261.5mgの標題化合物が得られた(収率 75.4%)。

【0067】m.p.160~163℃(エーテルで洗浄、アモルファス)

IR (KBr法) cm $^{-1}$:2922, 1755, 1437, 1245, 1151, 756 NMR (CDC13, 400MHz) δ :1.85 \sim 1.98 (1H, m), 2.30 \sim 2.40 (1H, m), 2.50 \sim 2.62 (1H, m), 2.88 \sim 3.05(1H, m), 3.12 \sim 3.40 (3H, m), 3.47 \sim 3.60 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.06 \sim 4.19 (1H, m), 4.24 \sim 4.40 (1H, m), 4.50 (1H, d, J=5.86Hz), 4.82 (1H, d, J=14.16Hz), 6.65 (1H, dd, J=8.30, 1.96Hz), 7.00 \sim 7.10 (2H, m), 7.10 \sim 7.19 (1H, m), 7.19 \sim 7.30 (2H, m), 7.58 \sim 7.70 (1H, m), 7.70 \sim 7.90 (2H, m), 8.10 \sim 8.30 (1H, m)

Mass(EI 法):414(M+)

高分解能マススペクトル

C26 H26 N2 O2 としての計算値: 414.1943 実測値: 414.1939 。

【0068】同様にして2-メチル-4aα-(3-メ トキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, $12a\beta-オクタヒドローキノリノ[2,3-g]$ イソ キノリンの代わりに2-メチル-4αα-(3-メトキ シフェニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a. 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3 -g] 1/4 1/2キシフェニル) -8-プチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a ß - オクタヒドローキノリノ [2, 3 -g] -(3-x)キシフェニル) -8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3 -g] -(3-x)キシフェニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - π - π [2, 3-g] $4y+19\nu$, $2-3+\nu-4a\alpha-$ (3-メトキシフェニル) -8、9-ジメチル-1、 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドロ 40 ーキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4 a α - (3 - メトキシフェニル) - 8、9 - ジプロモ -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メ チルー $4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8、<math>9-ジメトキシー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ ーオクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ン、2-メチル-4αα-(3-メトキシフェニル)- $8-\rho = 9-7 = 1, 2, 3, 4, 4a, 5,$

g] イソキノリンを用いるとそれぞれ2- (1-オキソ -2-オキサ-3-プテニル)-4aα-(3-メトキ シフェニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 aβ-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3 -g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3ープテニル) -4 α α - (3 - メトキシフェニル) - $8-7F\nu-1$, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β - τ 29 ξ 10- ξ 10. [2, 3- ξ 3] ξ 19 ξ 10. ン、2-(1-オキソー2-オキサー3-プテニル)-10 $4 a \alpha - (3 - \lambda) + + シフェニル - 8 - プロモー 1,$ 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドロ -キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オ キソー2ーオキサー3ープテニル)ー4ααー(3ーメ トキシフェニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12, 8 – 4 – オキサー3ープテニル)ー4aα-(3-メトキシフェ = 15, 12, 12 $a\beta$ - オクタヒドローキノリノ [2, 3 20 -g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル) - 4 a α- (3-メトキシフェニル) - $8, 9-\mathcal{I}\mathcal{I}\Box E-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12,$ $12a\beta-オクタヒドローキノリノ[2,3-g]$ イソ キノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニ ル) -4 a α - (3 - メトキシフェニル) -8、9 - ジ $\lambda + \lambda - 1$, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ン、2-(1-オキソー2-オキサー3-プテニル)-4 a α ~ (3 - メトキシフェニル) - 8 - クロロ-9 -30 $\mathcal{I} \Box \mathcal{E} - 1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンが 得られる。

【0069】実施例7

 $2-(1-オキソ-2-オキサ-4, 4, 4-トリクロロプチル) -4aα-(3-メトキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a<math>\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン $\underline{9}$

[0070]

【化17】

ーオクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ [0071] アルゴン気流下、2-メチルー $4a\alpha$ ーン、2-メチルー $4a\alpha$ ー(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 5, 12, $12a\beta-$ オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-50-g] イソキノリン64. 0mg (0.179mmo)

1) とプロトンスポンジ57.5mg (0.269mm ol)を無水ジクロロエタン1mlに溶かし、水冷し た。次にクロロギ酸2,2,2-トリクロロエチル5 2. 8 mg (0. 249 mmol) を摘下し、室温で 2. 5時間撹拌した。反応液に1N塩酸10mlを加え て、酢酸エチル30m1で2回抽出した。得られた有機 層を1N塩酸10ml、水30ml、飽和食塩水20m 1 で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マ グネシウムをろ過後、ろ液を濃縮すると淡黄色の油状物 111.5mgが得られた。この油状物をカラムクロマ 10 トグラフィー(シリカゲル、メルク社ローパーカラムタ イプB、シクロヘキサン:酢酸エチル=3:1~2:1)によ り分離精製すると、油状の標題化合物76.2mgが得 られた。これを更に酢酸エチル1.0m1とn-ヘキサ ン1. 4mlにより再結晶すると、50.6mgの結晶*

元素分析

C26 H25 N2 Os C1s としての計算値

【0073】同様にして2-メチル-4aα-(3-メ トキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, $12a\beta-オクタヒドローキノリノ[2, 3-g]$ イソ キノリンの代わりに2-メチル-4aα-(3-メトキ $\forall 7$ 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3 -g] 4y+1y>, 2-x+y-4 $a\alpha-(3-x+y-1)$ キシフェニル) -8-プチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3 -g] 1/2+/1/2, 2-3+1/2キシフェニル) -8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a. -g] イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-メト キシフェニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 [2, 3-g] $(1)^{2}$ $(2-3)^{2}$ $(2-3)^{2}$ $(3-g)^{2}$ (3-メトキシフェニル) -8、9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドロ ーキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチルー 4 a α - (3 - メトキシフェニル) - 8、9 - ジプロモ -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタ チルー4aα- (3-メトキシフェニル) -8、9-ジ $\lambda + 2 - 1$, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β ーオクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ン、2-メチル-4αα-(3-メトキシフェニル)- $8-\rho \Box \Box -9-7\Box \Xi -1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 $a\beta$ - dg] イソキノリンを用いるとそれぞれ2-(1-オキソ -2-オキサ-4, 4, 4-トリクロロプチル)-4a

*と13.2mgのろ液が得られた(収率 68.6

【0072】m.p.183~184℃(酢酸エチル/n-ヘキ サンより再結晶)

IR(KBr法)cm -1:2944, 1719, 1601, 1493, 1437, 1423, 1241, 1131, 1040, 803, 756, 710

NMR (CDC13, 400MHz) δ :1.91(1H, td, J=13.19, 4.40Hz), 2. $30\sim2.35(1H, m)$, $2.48\sim2.60(1H, m)$, $3.02\sim3.22(4H, m)$. 3. 48 \sim 3. 67 (1H, m), 3. 67 (3H, s), 3. 73 \sim 3. 81 (1H, m), 4. 05 $\sim 4.16(1H, m)$, 4, 23 $\sim 4.31(1H, m)$, 4, 73 $\sim 4.84(1H, m)$. 6. 62 (1H, d, J=8. 30Hz), 6. 98 \sim 7. 07 (1H, m), 7. 08 \sim 7. 20 (2H, m), 7.39 \sim 7.44(1H, m), 7.55 \sim 7.62(1H, m), 7.66(1H, d, J=7.82Hz), 7.79(1H, d, J=5.86Hz), 7.92(1H, d, J=8.30 Hz)

Mass(EI 法):518(M+)

С Н N 60.07 4.85 5.39 20.46 60.21 5.04 5.25 20.25 .

ノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ 20 -2-オキサー4, 4, 4-トリクロロプチル) -4a 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a B - オクタヒドローキ ノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ -2-オキサー4, 4, 4-トリクロロプチル)-4a 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a ß - オクタヒドローキ ノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ -2-オキサ-4, 4, 4-トリクロロプチル) -4a 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3 30 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドロ -キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オ キソー2ーオキサー4, 4, 4ートリクロロプチル) ー 4 a α - (3 - メトキシフェニル) - 8、9 - ジメチル -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソー2-オキサー4, 4, 4-トリクロロブ **チル)-4αα-(3-メトキシフェニル)-8、9-**ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ ーオクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メ 40 ン、2-(1-オキソ-2-オキサ-4, 4, 4-トリ クロロプチル) - 4 a α - (3 - メトキシフェニル) -8、9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, $12a\beta-オクタヒドローキノリノ[2, 3-g]$ イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサー4. 4, 4-トリクロロプチル) - 4 a α- (3-メトキシ フェニル) -8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3,4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドローキノリ ノ [2, 3-g] イソキノリン、が得られる。

【0074】実施例8

3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキ 50 2 - (1 - オキソシクロプロピルメチル) - 4 a α -

(3-メトキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5. 12, 12 a ß - オクタヒドローキノリノ [2, 3 -g] イソキノリン 10

[0075]

(化18)

【0076】アルゴン気流下、2-(1-オキソー2-オキサー3ープテニル)ー4ααー(3ーメトキシフェ =)(1) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリン2 14.6mg(0.518mmol)にメタノール2m 1と約8 Nのメタノール性塩化水素2m1を加え、80 ℃に加熱した。30分後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウ ム水溶液 6m1と水10m1を加えてジクロロメタン 2m2 ル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル) -8-メチル$ 0mlで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水1 0mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し た。その残渣を減圧下乾燥すると、187.5mgの2 級アミンが得られた(収率 105%)。 得られた残 渣に無水THF5m1とトリエチルアミン122.9m g(1.21mmol)を加え氷冷した後、シクロプロ パンカルパノイルクロリド133.3mg(1.27m mo1)を滴下して室温で3時間撹拌した。その反応液 に飽和炭酸水素ナトリウム6m1を加え、ジクロロメタ ン10mlで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩 30 ェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 水10m1で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、 濃縮した。得られた残渣241、0mgをカラムクロマ トグラフィー(シリカゲル、メルク社ローバーカラムタ イプB、シクロヘキサン:酢酸エチル=1:3~1:4) によ り分離精製すると、標題化合物169. 6mgが得られ た(収率 79.4%)。

【0077】 m.p.:227~228 ℃(ジクロロメタン-エー テルから再結晶)

IR(KBr法)cm -1:2944, 1636, 1439, 1257, 1232, 1050, 781, 7

NMR(CDC13, 400MHz) $\delta:0.72 \sim 0.85(2H, m), 0.95 \sim 1.10$ (2H, m), 1.74 \sim 2.00 (2H, m), 2.30 \sim 2.63 (2H, m), 2.97 \sim 3. 22(3H, m), 3. $22 \sim 3.40(1.5H, m)$, 3. 67(3H, s), 3. $73\sim 3$. 89(1.5H, m), 4.05 \sim 4.14(0.6H, m), 4.16 \sim 4.26(0.4H, m), $4.32\sim4.42(0.4H, m)$, $4.62\sim4.72(0.6H, m)$, 6.63(1H, m)d, J=7.32), 6.96 \sim 7.15(3H, m), 7.36 \sim 7.46(1H, m), 7.53 \sim 7. 70(2H, m), 7. 79(1H, s), 7. 88 \sim 7. 97(1H, m)

Mass(EI 法):412(M+)

高分解能マススペクトル

C27 H28 N2 O2 としての計算値: 412.2151

実測値:412.2164 。

【0078】同様にしてシクロプロパンカルパノイルク ロリドの代わりにペンゾイルクロリド、フェニルアセチ ルクロリド、アクロイルクロリドを用いてそれぞれ2-ペンゾイルー $4a\alpha$ - (3-メトキシフェニル)-12, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒドロ ーキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(フェニ **ルアセチル)-4αα-(3-メトキシフェニル)-**1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ 10 ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1 -オキソー2-プロペニル)-4aα-(3-メトキシ フェニル) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - τ / δ -ンが得られる。

40

【0079】また、同様にして2-(1-オキソー2-オキサー3-プテニル)-4aa-(3-メトキシフェ $= \mathcal{W}$) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリンの 代わりに2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニ -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンを用い、 酸塩化物としてシクロプロパンカルパノイルクロリド、 ペンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アク ロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシ クロプロピルメチル) -4 α α - (3 - メトキシフェニ ル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, $12a\beta-\tau d\rho L \Gamma D-\tau J J J [2, 3-g] J J$ キノリン、2-ペンゾイル-4αα-(3-メトキシフ 2, $12a\beta - \frac{1}{2}$ イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4αα-(3-x)+24, 4a, 5, 12, 12a β - π 7 β E Γ 1- π 1 β 1 **ノ[2,3-g]イソキノリン、2-(1-オキソ-2** -プロペニル) - 4 a α - (3 - メトキシフェニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a $oldsymbol{eta}$ ーオクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリ ンが得られる。

40 【0080】また、同様にして2-(1-オキソー2-オキサー3ープテニル)ー4aα-(3-メトキシフェ = 1) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリンの 代わりに2-(1-オキソー2-オキサー3-プテニ ル) -4 a α - (3 - メトキシフェニル) -8 - プチル -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンを用い、 酸塩化物としてシクロプロパンカルパノイルクロリド、 ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アク 50 ロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシ

クロプロピルメチル) -4 a α - (3 - メトキシフェニ \mathcal{W}) $-8-\mathcal{I}\mathcal{F}\mathcal{W}-1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12aB-TOSEFU-FUJJ[2, 3-g]JJキノリン、2-ペンゾイル-4αα-(3-メトキシフ ェニル) -8-プチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, $12a\beta - \frac{1}{2}$ イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4αα-(3-x)+24, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドローキノリ -プロペニル) -4 a α-(3-メトキシフェニル) -8-プチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - τ -ンが得られる。

【0081】また、同様にして2-(1-オキソー2-オキサー3ープテニル) -4 a α - (3 - メトキシフェ $= 1 \lambda$) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンの 代わりに2-(1-オキソー2-オキサー3-プテニ ル) $-4a\alpha-(3-1)$ $-4a\alpha-(3-1)$ $-4a\alpha-(3-1)$ $-4a\alpha-(3-1)$ $-4a\alpha-(3-1)$ $-4a\alpha-(3-1)$ $-4a\alpha-(3-1)$ -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンを用い、 酸塩化物としてシクロプロパンカルパノイルクロリド、 ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アク ロイルクロリドを用いるとそれぞれ2- (1-オキソシ クロプロピルメチル) -4 a α-(3-メトキシフェニ) -8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, $12a\beta-\lambda D$ キノリン、2-ペンゾイル-4αα-(3-メトキシフ ェニル) -8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 30 -(3-メトキシフェニル) -8, 9-ジメチル-1, イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4αα-(3-メトキシフェニル) -8-プロモ-1, 2, 3,4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ J[2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2)-プロペニル) -4 a α- (3-メトキシフェニル) -8-プロモー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β - λ -ンが得られる。

【0082】また、同様にして2-(1-オキソ-2- 40 る。 オキサー3ープテニル)ー4aαー(3-メトキシフェ =JV) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリンの 代わりに2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニ ル) -4 a α - (3 - メトキシフェニル) -8 - メトキ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンを用い、 酸塩化物としてシクロプロパンカルパノイルクロリド、 ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アク

クロプロピルメチル) -4 a α - (3 - メトキシフェニ ル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, $12a\beta - \frac{1}{2}$ イソキノリン、2-ペンゾイル-4αα-(3-メトキ シフェニル) -8- メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3] -g] イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4a 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒドロ ノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-10-+1) [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-t)キソー2ープロペニル) -4αα- (3-メトキシフェ ニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 1 2, $12a\beta-\pi /9 + \pi /9 +$ イソキノリンが得られる。

42

【0083】また、同様にして2-(1-オキソー2-オキサー3ープテニル) -4αα-(3-メトキシフェ = 1) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンの 代わりに2-(1-オキソー2-オキサー3-プテニ メチルー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンを 用い、酸塩化物としてシクロプロパンカルパノイルクロ リド、ペンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリ ド、アクロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシクロプロピルメチル) -4αα-(3-メトキ シフェニル) -8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 [2, 3-g] $(1)^{2} - (1)$ 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドロ -+/1/2 [2, 3-g] -4/1/2 (7:2-ルアセチル) - 4 a α - (3 - メトキシフェニル) -8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, $12a\beta - \frac{1}{2}a\beta - \frac{1}{2}a\beta$ キノリン、2-(1-オキソ-2-プロペニル)-4a α-(3-メトキシフェニル)-8,9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a β-オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンが得られ

【0084】また、同様にして2-(1-オキソー2-オキサー3ープテニル) -4 a α- (3-メトキシフェ $= \mathcal{W}$) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンの 代わりに2-(1-オキソー2-オキサー3-プテニ ν) $-4a\alpha-(3-)++シフェニル) -8,9-ジ$ $J \Box \pm -1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリンを 用い、酸塩化物としてシクロプロパンカルパノイルクロ ロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシ *50* リド、ペンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリ

ド、アクロイルクロリドを用いるとそれぞれ2- (1-オキソシクロプロピルメチル) -48α-(3-メトキ シフェニル) -8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4 a. 5, 12, 12 a β - π - π [2, 3-g] $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{$ - (3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジプロモー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドロ -キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2- (フェニ ルアセチル) - 4 a α - (3 - メトキシフェニル) -8, 9-ジプロモー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 $a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソ キノリン、2-(1-オキソ-2-プロペニル)-4a 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンが得られ

【0085】また、同様にして2-(1-オキソ-2-オキサー3ープテニル) -4aα-(3-メトキシフェ $= \mathcal{N} - 1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -代わりに2-(1-オキソー2-オキサー3-プテニ (3-3) (3-3) (3-3) (3-3) (3-3) (3-3) (3-3)メトキシー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a ß ーオクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン を用い、酸塩化物としてシクロプロパンカルパノイルク ロリド、ペンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリ ド、アクロイルクロリドを用いるとそれぞれ2- (1-オキソシクロプロピルメチル) -4 a α - (3 - メトキ シフェニル) -8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, $4a, 5, 12, 12a\beta - \frac{1}{2}$ [2, 3-g] 4y+1y, 2-4y/4u-4aa- (3-メトキシフェニル)-8,9-ジメトキシー 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(フ エニルアセチル) - 4 a α - (3 - メトキシフェニル) -8, 9-3+1+1, 2, 3, 4, 4a, 5, 1 2, $12a\beta - \frac{1}{2}$ イソキノリン、2-(1-オキソ-2-プロペニル)- $4 a \alpha - (3 - \lambda) + 2 \lambda + 2 \lambda + 2 \lambda + 3 \lambda + 3 \lambda + 4 \lambda + 3 \lambda$ u = 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オク 40 イフロスーパーセルを用いてろ過し、ろ液を濃縮した。 タヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンが得ら れる。

【0086】また、同様にして2-(1-オキソー2-オキサー3ープテニル)ー4aαー(3ーメトキシフェ $=\mathcal{W}$) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンの 代わりに2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニ ル) -4 a α - (3 - メトキシフェニル) -8 - クロロ -9-7 \Box \pm -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 aβ-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノ 50 ンカルパノイルクロリド0.18ml(1.93mmo

リンを用い、酸塩化物としてシクロプロパンカルパノイ ルクロリド、ペンゾイルクロリド、フェニルアセチルク ロリド、アクロイルクロリドを用いるとそれぞれ2- $(1 - オキソシクロプロピルメチル) - 4 a \alpha - (3 -$ メトキシフェニル) -8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドロ -キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンゾイ $N-4a\alpha-(3-x)++シフェニル)-8-クロロー$ 9-7DE-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a 10 $\beta - \pi / 9 = \pi / 9$ ン、2-(フェニルアセチル)-4αα-(3-メトキ シフェニル) -8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ ノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2 $-プロペニル) - 4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) -$ 8-000-9-70 ξ -1, 2, 3, 4, 4a, 5,

【0087】実施例9

g] イソキノリンが得られる。

オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンの 20 (1-オキソシクロプロピルメチル) <math>-4aα-(3-メトキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3 -g] イソキノリン 10

12, $12a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-

[0088]

【化19】

10 【0089】2-(1-オキソ-2-オキサ-4、4、 4-トリクロロプチル) -4αα-(3-メトキシフェ $= \mathcal{W}$) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン9 00mg (1. 73mmol) を酢酸10mlに溶か し、亜鉛2.08g(31.8mmol)を加えて室温 で一晩撹拌した。反応液をメタノールで洗浄しながらハ 残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を氷冷しながら加 え、クロロホルム50mlで3回抽出した。得られた有 機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30ml、水30 m1、飽和食塩水30m1で洗浄し、無水硫酸マグネシ ウムで乾燥後、濃縮した。得られた黄褐色のアモルファ ス615.8mgをエーテルで洗浄しながらろ過してア モルファスの2級アミン265.9mgを得た。これに 無水THF1mlとトリエチルアミン 0. 32ml (2. 32mmol) を加え氷冷した後、シクロプロパ

ンが得られる。

1)を摘下して室温で30分間撹拌した。反応液を氷冷 し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10mlを加えた 後、ジクロロメタン10mlで2回抽出した。得られた 有機層を飽和食塩水10mlで洗浄後、無水硫酸マグネ シウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣299.9m gをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、シクロへ キサン: 酢酸エチル=1:4~1:6) により分離精製する と、標題化合物189.5mgが得られた(収率 2級 アミンより59.5%)。得られた化合物の物性値は実 施例8と同じであった。

【0090】同様にしてシクロプロパンカルパノイルク ロリドの代わりにペンゾイルクロリド、フェニルアセチ ルクロリド、アクロイルクロリドを用いてそれぞれ2-ベンゾイルー $4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a β-オクタヒドロ ーキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(フェニ ルアセチル) - 4 a α - (3 - メトキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aB-オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1 フェニル) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β - τ -ンが得られる。

【0091】また、同様にして2-(1-オキソー2-オキサー3ープテニル) -4 a α- (3-メトキシフェ = 1) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンの 代わりに2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニ ル) -4 a α - (3 - メトキシフェニル) -8 - メチル ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンを用い、 酸塩化物としてシクロプロパンカルパノイルクロリド、 ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アク ロイルクロリドを用いるとそれぞれ2- (1-オキソシ クロプロピルメチル) -4 a α - (3 - メトキシフェニ \mathcal{N}) $-8-\mathcal{F}\mathcal{N}-1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, $12a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソ キノリン、2-ペンゾイル-4αα-(3-メトキシフ ェニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 1 2, $12a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] 40 2, $12a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g]イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4αα- $(3-\lambda)+2 = (3-\lambda)+2 = (3-\lambda$ 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ **ノ[2,3-g]イソキノリン、2-(1-オキソー2** -プロペニル) -4 a α- (3-メトキシフェニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β - λ -ンが得られる。

【0092】また、同様にして2-(1-オキソー2-

= 1) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンの 代わりに2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニ ル) -4 a α - (3 - メトキシフェニル) -8 - プチル -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a B-オクタ ヒドローキノリノ[2, 3-g]イソキノリンを用い、 酸塩化物としてシクロプロパンカルパノイルクロリド、 ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アク ロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシ 10 クロプロピルメチル) -4 a α - (3 - メトキシフェニ ν) $-8-7+\nu-1$, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, $12a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソ キノリン、2-ペンゾイル-4αα-(3-メトキシフ x=1) -8-7+1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, $12a\beta - \frac{1}{2}$ イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4αα-4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ ノ[2,3-g]イソキノリン、2-(1-オキソ-2 -オキソー2 -プロペニル) -4 a α - (3 - メトキシ 20 - プロペニル) - 4 a α - (3 - メトキシフェニル) -8-プチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a

【0093】また、同様にして2-(1-オキソ-2-オキサー3ープテニル)-48α-(3-メトキシフェ =1) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンの 代わりに2-(1-オキソー2-オキサー3-プテニ ル) -4 a α - (3 - メトキシフェニル) -8 - プロモ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタ 30 - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンを用い、 酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロリド、 ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アク ロイルクロリドを用いるとそれぞれ2- (1-オキソシ クロプロピルメチル) -4 a α- (3-メトキシフェニ \mathcal{V}) -8-70-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, $12a\beta-オクタヒドローキノリノ[2, 3-g]イソ$ キノリン、2-ペンゾイル-4αα-(3-メトキシフ ェニル) -8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 1 イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4aα-(3-メトキシフェニル) -8-プロモー1, 2, 3,4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドローキノリ **ノ[2,3-g]イソキノリン、2-(1-オキソー2** -プロペニル) -4 a α - (3 - メトキシフェニル) -8-プロモー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β - π / α - π / β - π / α -ンが得られる。

【0094】また、同様にして2-(1-オキソー2-オキサー3ープテニル)- $4a\alpha$ -(3-メトキシフェ 50 オキサー3-プテニル)- $4a\alpha$ -(3-メトキシフェ

 $= 1 \lambda$) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンの 代わりに2-(1-オキソー2-オキサー3-プテニ ル) -4 a α - (3 - メトキシフェニル) -8 - メトキ -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンを用い、 酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロリド、 ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アク ロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシ クロプロピルメチル) $-4a\alpha-(3-x)$ キシフェニ 10 ド、アクロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-x)ル) -8-メトキシー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 $2, 12a\beta-f$ イソキノリン、2-ペンゾイル-4αα-(3-メトキ シフェニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3 -g] イソキノリン、2-(フェニルアセチル) -4a 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドロ ーキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オ キソー2ープロペニル) $-4a\alpha-(3-x)$ キシフェ 20 12 $a\beta-x$ クタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソ 2, $12a\beta - \frac{1}{2}$ イソキノリンが得られる。

【0095】また、同様にして2-(1-オキソー2-オキサー3ープテニル) -4 a α - (3 - メトキシフェ $= \mathcal{W}$) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンの 代わりに2-(1-オキソー2-オキサー3-プテニ ル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル) -8,9-ジ$ メチルー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - 30 オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンを 用い、酸塩化物としてシクロプロパンカルパノイルクロ リド、ペンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリ ド、アクロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシクロプロピルメチル) -4 a α - (3 - メトキ シフェニル) -8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 $a, 5, 12, 12a\beta-\pi d$ [2, 3-g] $\frac{1}{2}$ $\frac{1$ 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドロ 40 ーキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(フェニ ルアセチル) - 4 α α - (3 - メトキシフェニル) -8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, $12a\beta-f$ キノリン、2-(1-オキソ-2-プロペニル)-4a 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンが得られ

【0096】また、同様にして2-(1-オキソ-2- 50 タヒドロ-キノリノ [2,3-g] イソキノリンが得ら

オキサー3ープテニル)ー4aαー(3-メトキシフェ = 1) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンの 代わりに2-(1-オキソー2-オキサー3-プテニ ν) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル) -8, 9-ジ$ $J \Box \pm -1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリンを 用い、酸塩化物としてシクロプロパンカルパノイルクロ リド、ペンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリ オキソシクロプロピルメチル) -4 a α - (3 - メトキ シフェニル) -8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4 [2, 3-g] $(1)^2 - (1)$ - (3-メトキシフェニル) -8, 9-ジプロモー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドロ -キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(フェニ ルアセチル) -4 a α - (3 - メトキシフェニル) -8, $9-\mathcal{V} \mathcal{I} \Box \mathcal{E} - 1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, キノリン、2-(1-オキソ-2-プロペニル)-4a α-(3-メトキシフェニル)-8,9-ジプロモー 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンが得られ る。

【0097】また、同様にして2-(1-オキソー2-オキサー3-プテニル)-4aα-(3-メトキシフェ $= \mathcal{W}$) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンの 代わりに2-(1-オキソー2-オキサー3-プテニ ν) $-4a\alpha - (3-メトキシフェニル) -8, 9-ジ$ $\forall h + b = 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン を用い、酸塩化物としてシクロプロパンカルパノイルク ロリド、ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリ ド、アクロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシクロプロピルメチル) -4αα-(3-メトキ シフェニル) -8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, $4a, 5, 12, 12a\beta - 7449 = 744$ [2, 3-g] $\frac{1}{2}$ $\frac{1$ - (3-メトキシフェニル)-8,9-ジメトキシー 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(フ ェニルアセチル) -4 α α - (3 - メトキシフェニル) -8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, $12a\beta - \frac{1}{2}$ イソキノリン、2-(1-オキソ-2-プロペニル)-4 a α - (3 - メトキシフェニル) - 8, 9 - ジメトキ シー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オク

れる.

【0098】また、同様にして2-(1-オキソー2-オキサー3ープテニル)ー4aαー(3-メトキシフェ =JV) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンの 代わりに2-(1-オキソー2-オキサー3-プテニ ル) -4aα-(3-メトキシフェニル) -8-クロロ -9-7 \Box \pm -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 ルクロリド、ペンゾイルクロリド、フェニルアセチルク ロリド、アクロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシクロプロピルメチル) - 4 a α - (3 -メトキシフェニル) -8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒドロ ーキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ペンゾイ 9-7DE-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a シフェニル) -8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β-オクタヒドローキノリ ノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2 -プロペニル) -4aα-(3-メトキシフェニル) -8-DDD-9-DDE-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12. $12a\beta - 3779 + 3779 + 3797 + 3799 + 379$ g] イソキノリンが得られる。

【0099】 実施例10

2-シクロプロピルメチル-4αα-(3-メトキシフ ーオクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン 11

[0100]【化20】

11

【0101】アルゴン気流下、2-(1-オキソシクロ プロピルメチル) -4 a α - (3 - メトキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタ $L^{\mu} = L^{\mu} = L^{\mu$ 0mg (0.330mmol) に無水トルエン2mlを 加え-75℃に冷却した後、-78℃に冷却した1.5 M水素化ジイソプチルアルミニウム-トルエン溶液2m 1 (3mmo1)を滴下した。-75~-55℃で1.

1を加えた。更にジクロロメタン20m1と水10m1 を加えて室温で撹拌した後、ハイフロスーパーセルを用 いて不溶物をろ過した。ろ液を分液し、得られた水層を ジクロロメタン20mlで2回抽出した。得られた有機 層を飽和食塩水10mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウ ムで乾燥後濃縮すると149.1mgの白色固体と油状 物の混合物が得られた。この残渣をカラムクロマトグラ フィー(シリカゲル、5~10% メタノールクロロホル ム)により分離精製し、酢酸エチル-n-ヘキサンより再 リンを用い、酸塩化物としてシクロプロパンカルパノイ 10 結晶すると、標題化合物である46. 4mgの結晶と7 4. 2mgのろ液が得られた(収率 91. 7%)。 【0 1 0 2】m.p.:208~212 ℃ (再結晶前のアモルファ ス),77~80℃(酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶,

0.8水和物)

IR(KBr法)cm -1:2912, 1607, 1582, 1493, 1238, 1046, 783, 7 72,706

NMR (CDC13, 400MHz) δ : 0.10 \sim 0.20 (2H, m), 0.55 (2H, d, J =7.81Hz), 0.88 \sim 1.00(1H, m), 2.02 \sim 2.21(2H, m), 2.25 $\sim 2.43(3H, m), 2.64 \sim 2.82(2H, m), 2.93 \sim 3.00(1H, m), 3.$ ン、2 - (フェニルアセチル) - 4 a α - (3 - メトキ 20 11 ~3.32(4H, m), 3.68(3H, s), 3.75(1H, d, J=16.60Hz), $6.54\sim6.61(1H, m)$, $7.02\sim7.10(3H, m)$, $7.37\sim7.43(1H, m)$ m), 7.53 \sim 7.59(1H, m), 7.64(1H, d, J=7.81Hz), 7.78(1H, s), 7. 91 (1H, d, J=8, 79Hz)

Mass(EI 法):398(M⁺)

高分解能マススペクトル

C₂₇ H₂₀ N₂ Oとしての計算値: 398, 2359

実測値:398.2354。

【0103】同様にして2-(1-オキソシクロプロピ ν メチル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル) -1.$ エニル) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ 30 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ -キノリノ [2, 3-g] イソキノリンの代わりに2-ペンゾイルー $4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-1, 2. 3. 4. 4 a. 5. 12. 12 a B - オクタヒドロ −キノリノ [2, 3 - g] イソキノリン、2 - (フェニ ルアセチル) -4 a α - (3 - メトキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1 -オキソー2-プロペニル) -4aα-(3-メトキシ フェニル) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a 40 $\beta - 379 + 379$ ン、2-(1-オキソシクロプロピルメチル)-4αα -(3-x)++y3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキ ノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ペンゾイルー $4 a \alpha - (3 - \lambda) + 2 \lambda + 2 \lambda$ 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒドロ -+/-1/-1 [2, 3-g] -4/-1/-1 [2, 3-g] ルアセチル) -4αα-(3-メトキシフェニル) -8 $-\lambda f \nu - 1$, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a β 5 時間撹拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 4m-50 ーオクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ

ン、2-(1-オキソ-2-プロペニル)-4αα-(3-1)-(3-14, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ ノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソシク ロプロピルメチル) - 4 a α - (3 - メトキシフェニ (μ) -8-プチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, $12a\beta - 709EFD - 709EFD - 709FD - 709$ キノリン、2ーペンゾイルー4ααー(3ーメトキシフ ェニル) -8-プチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, $12a\beta - \frac{1}{2} - \frac{1}$ イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4αα-(3-1)4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドローキノリ **ノ[2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソー2** -プロペニル) -4 a α-(3-メトキシフェニル) -8-プチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - λ -ン、2-(1-オキソシクロプロピルメチル)-4αα -(3-メトキシフェニル) -8-プロモー1, 2,3. 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキ 20 プロペニル) - 4 a α - (3 - メトキシフェニル) -ノリノ[2,3-g]イソキノリン、2-ペンゾイルー $4a\alpha-(3-メトキシフェニル)-8-プロモ-1,$ 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドロ -キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(フェニ ルアセチル) -4 a α - (3 - メトキシフェニル) -8 $-J\Box \pm -1$, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ン、2-(1-オキソ-2-プロペニル)-4αα-4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドローキノリ ノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソシク ロプロピルメチル) -4 a α - (3 - メトキシフェニ ル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, $12a\beta - \frac{1}{2} - \frac{1}$ イソキノリン、2-ベンゾイル-4αα-(3-メトキ シフェニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3 -g] イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4a $\alpha - (3 - \lambda) + \lambda = \lambda - \lambda + \lambda = 1$ 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ 40 aβ-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノ -+1[2, 3-g][4]キソー2-プロペニル) -4 a α-(3-メトキシフェ ニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 1 2, $12a\beta - \frac{1}{2} - \frac{1}$ イソキノリン、2- (1-オキソシクロプロピルメチ ル) $-4a\alpha - (3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジ$ メチルー1、2、3、4、4 a、5、12、12 a B ー オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、 2-ペンゾイル-4αα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 50 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒ

 $12a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソ キノリン、2- (フェニルアセチル) -4 a α- (3-メトキシフェニル) -8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドローキノリ **ノ[2,3-g]イソキノリン、2-(1-オキソー2** -プロペニル) - 4 a α - (3 - メトキシフェニル) -8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, $12a\beta-\tau d\rho + \Gamma d\rho + \Gamma$ キノリン、2-(1-オキソシクロプロピルメチル)-10 4 a α - (3 - メトキシフェニル) - 8, 9 - ジプロモ -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベ ンゾイル $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)-8,9$ -ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - τ -ン、2-(フェニルアセチル)-4αα-(3-メトキ シフェニル) -8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4 [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-8, 9-ジプロモー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, $12a\beta - オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソ$ キノリン、2-(1-オキソシクロプロピルメチル)- $4a\alpha - (3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジメトキ$ シー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オク タヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ペンゾイルー $4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 1 $2a\beta - \frac{1}{2}$ ノリン、2-(フェニルアセチル) - 4αα-(3-メトキシフェニル) -8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ ノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2 -プロペニル) - 4 a α - (3 - メトキシフェニル) -8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, $12a\beta - \frac{1}{2}\beta - \frac{1}{2}\beta + \frac{1}{2}\beta - \frac{1}{2}\beta + \frac{1}{2}\beta +$ イソキノリン、2-(1-オキソシクロプロピルメチ ル) -4 a α- (3-メトキシフェニル) -8-クロロ -9-70-10, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 リン、2-ペンゾイル-4αα-(3-メトキシフェニ (μ) -8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, $12a\beta-d\gamma$ [2, 3-g] イソキノリン、2-(フェニルアセチ ル) -4 a α - (3 - メトキシフェニル) -8 - クロロ -9-プロモー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 $a\beta - \lambda D = \lambda D =$ リン、2-(1-オキソー2-プロペニル)-4αα-(3-メトキシフェニル) -8-クロロ-9-プロモー

ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンを用いて、 それぞれ2-ペンジル-4αα-(3-メトキシフェニ \mathcal{W}) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a β - π クタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2 - (2-フェニルエチル) - 4 a α - (3-メトキシフ x=1) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β ーオクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ン、2-アリル-4αα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シク 10 キシー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オ ロプロピルメチルー4 a α - (3 - メトキシフェニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 $a\beta - \pi / 2 + \pi / 2 = \pi / 2 =$ リン、2-ペンジル-4αα-(3-メトキシフェニ ル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, $12a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソ キノリン、 $2-(2-フェニルエチル) - 4a\alpha - (3$ ーメトキシフェニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, $4a, 5, 12, 12a\beta - 7479 + 7479 + 7479 + 7479 + 749$ (3- x) (3-4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ ノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメ **チルー4 a α ー (3 - メトキシフェニル) - 8 - プチル** -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベ ンジルー4ααー(3-メトキシフェニル)-8-プチ ルー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 $a\beta$ -オク タヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ニル) -8-プチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, $12a\beta-\tau d\rho L \Gamma d\rho -\tau d\rho -\tau$ イソキノリン、2-アリル-4αα-(3-メトキシフ ェニル) -8-プチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 1 2, $12a\beta - \frac{1}{2} - \frac{1}$ イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4αα-(3-1)-(3-14, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ **ノ[2,3-g]イソキノリン、2-ペンジル-4αα** -(3-1)3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - τ - τ - τ **ノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニ** ルエチル) -4 a α - (3 - メトキシフェニル) -8 - $J \Box \pm -1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、 $2 - アリル - 4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8 J \Box E - 1$, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ [2,3-g] イソキノリン、 2-シクロプロピルメチル-4αα-(3-メトキシフ

12, 12 a β-オクタヒドローキノリノ [2, 3g] イソキノリン、2 -ペンジルー4 a α - (3 - y +キシフェニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 [2,3-g]イソキノリン、2-(2-フェニルエチ ル) -4 a α - (3 - メトキシフェニル) -8 - メトキ シー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オク タヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリルー4ααー (3-メトキシフェニル) -8-メト クタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2 ーシクロプロピルメチルー4αα- (3-メトキシフェ 5, 12, 12 $\alpha\beta$ - π - -g] イソキノリン、2-ベンジル $-4a\alpha-(3-x)$ トキシフェニル) -8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ **ノ[2,3-g]イソキノリン、2-(2-フェニルエ チル)** -4 a α - (3 - メトキシフェニル) -8, 9 -ーオクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ン、2-アリル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 $a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソ キノリン、2-シクロプロピルメチル-4αα-(3-メトキシフェニル) -8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ ノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ペンジル-4aα - (3-メトキシフェニル) -8, 9-ジプロモー1. ーキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フ ェニルエチル) - 4 a α - (3 - メトキシフェニル) -8, 9-ジプロモー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, $12a\beta-7$ キノリン、2-アリル-4αα-(3-メトキシフェニ \mathcal{W}) -8, 9- \mathcal{V} \mathcal{V} \mathcal{U} -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 $a\beta$ - $a\beta$ g] Y- (3-メトキシフェニル)-8,9-ジメトキシー 40 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ペン ジルー $4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8,9-ジメトキシー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β ーオクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ン、 $2-(2-フェニルエチル) - 4a\alpha - (3-メト$ キシフェニル) -8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - π - π **ノ[2,3-g]イソキノリン、2-アリルー4αα-**(3- x) (3- x) (3-エニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 50 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ

ーキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプ ロピルメチル-4αα-(3-メトキシフェニル)-8 -000-9- $\sqrt{0}$ 0-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 1 イソキノリン、2ーペンジルー4αα-(3-メトキシ フェニル) -8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ **ノ[2, 3-g]イソキノリン、2-(2-フェニルエ チル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-クロ** $2a\beta-f$ ノリン、2-アリル-4αα-(3-メトキシフェニ ル) -8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 aβ-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0104】実施例11

2-シクロプロピルメチル-4 a α-(3-ヒドロキシ フェニル) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β - τ -ン 12

[0105]

【化21】

【0106】アルゴン気流下、t-プトキシカリウム2 30 Mass (FAB法):385(M++1) 16.6mg (1.93mmmol)を無水DMF2. 5m1に溶かし、n-プロパンチオール0.24m1 (2. 70 mm o 1) を加えて数分間加熱還流した。放 冷した後、2-シクロプロピルメチル-4αα-(3-メトキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 * 元素分析

> N С Н S

計算値 55.53 6.53 4.63 10.59 実測値 55.50 6.32 4.60 10.73

 $a\alpha - (3 - \lambda) + 2 = 2 = 2 = 3 = 4 = 4$ $a, 5, 12, 12 a\beta - \tau \rho \rho c r c - \tau \rho \rho \rho c$ [2,3-g] イソキノリンの代わりに2-ペンジルー $4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 1, 2, 3, 4,$ 4 a, 5, 1 2, 1 2 aβ-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチ ν) -4aα-(3-メトキシフェニル) <math>-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキ **ノリノ[2,3-g]イソキノリン、2-アリルー4a**

*2, 12 a β - $\frac{1}{2}$ - \frac イソキノリン154. 0mg (0.386mmol)を 無水DMF1. 5m1に溶かしたものを加えた。更に無 水DMF2m1で洗浄し、その洗浄液も加えた後、2時 間加熱還流した。反応液を氷冷し、酢酸0.3m1を加 えた後、滅圧下でDMFを留去した。残渣に飽和炭酸水 素ナトリウム水溶液20mlを加え、クロロホルム:エ タノール=3:1の混合溶媒30m1で2回抽出した。 有機層を水10m1、飽和食塩水10m1で洗浄し、無 ロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 10 水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。得られた 残渣にメタノール6m1を加え、氷冷しながらメタンス ルホン酸200mgのメタノール溶液を加えた。不溶物 をろ別し、ろ液を濃縮してその残渣をカラムクロマトグ ラフィー (セファデックスLH-20、メタノール) で 分離精製した後、エーテル4mlで2回、n-ヘキサン 4m1で2回洗浄すると、標題化合物のメタンスルホン 酸塩である淡褐色のアモルファス178.5mgとろ液 11. 0mgが得られた(収率 85.1%)。

56

【0107】標題化合物

20 分解点: >250℃

IR(KBr法)cm -1:3400, 2914, 1580, 1493, 1423, 1238, 777, 7 64

NMR (CD30D, 400MHz) $\delta:0.26 \sim 0.38(2H, m), 0.68(2H, d, J)$ =7.82Hz), 1.00 \sim 1.10(1H, m), 2.02 \sim 2.15(2H, m), 2.42 \sim 2.58(2H, m), 2.68 \sim 2.81(3H, m), 3.10 \sim 3.42(5H, m), 3. $42 \sim 3.55(1H, m)$, 3.66(1H, d, J=16.11Hz), $6.45 \sim 6.52(1H)$ m, 6. 91 \sim 7. 05(3H, m), 7. 43 \sim 7. 50(1H, m), 7. 58 \sim 7. 6 4(1H, m), 7.70(1H, d, J=8.30Hz), 7.83(1H, d, J=8.30Hz), 8. 03(1H. s)

高分解能マススペクトル(FAB法)

C26 H29 N2 Oとしての計算値: 385. 2280

実測値:385.2328

標題化合物のメタンスルホン酸塩

m.p.:140~143 ℃

C26 H28 N2 O・2 CH8 SO8 H・1. 6 H2 Oとしての

【0108】同様にして2 - シクロプロピルメチル-4 40 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチ \mathcal{V} $-4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル) -8-メチルー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ペン ジル-4αα-(3-メトキシフェニル)-8-メチル -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル) -4αα-(3-メトキシフェ

イソキノリン、2-アリル-4αα-(3-メトキシフ エニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 12aB-749EFD-74191 [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4αα-(3-メトキシフェニル)-8-プチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 $a\beta - \frac{1}{2}\beta + \frac{1}{2}\beta$ **ノ[2,3-g]イソキノリン、2-ベンジル-4 a α** 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a ß - オクタヒドローキ $J \cup J = [2, 3-g] + J \cup J = [2-J] = [10]$ ルエチル) -4 a α - (3 - メトキシフェニル) -8 - $J \neq \nu - 1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、 $2 - アリル - 4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8 -$ プチルー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a 8 -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、 2-シクロプロピルメチル-4αα-(3-メトキシフ ェニル) -8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 イソキノリン、2-ペンジルー4aα-(3-メトキシ 20 キシフェニル) -8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, フェニル) -8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 $a\beta$ - dg] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル) -4a 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 aβ-オクタヒドローキ ノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4a 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキ ノリノ[2,3-g]イソキノリン、2-シクロプロピ ルメチルー $4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8-メ30 キシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, h+y-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、 2-ペンジル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8 -メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β - τ -ン、 $2-(2-7ェニルエチル) - 4a\alpha - (3-メト$ キシフェニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, $12a\beta-\pi$ [2, 3-g] 4y+100, 2-y0-4aa(3-メトキシフェニル) - 8 - メトキシ - 1, 2,3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキ ノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチルー $4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8.9ージメチルー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a $\beta - \pi / 2 = \pi / 2 =$ ン、2-ペンジル-4αα-(3-メトキシフェニル) -8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, $12a\beta-\pi d\rho + \pi d\rho +$ イソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4αα-(3-メトキシフェニル)-8,9-ジメチル-1,

2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ ーキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリルー 4 a α - (3 - メトキシフェニル) - 8, 9 - ジメチル -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シ クロプロピルメチルー4ααー(3-メトキシフェニ \mathcal{N}) -8, 9- \mathcal{V} 0-t-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 $a\beta$ - オクタヒドローキノリノ [2, 3g] イソキノリン、 $2-ペンジル-4a\alpha-(3-メト$ キシフェニル) -8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, $12a\beta-オクタヒドローキノリノ$ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチ ル) $-4a\alpha - (3-メトキシフェニル) -8, 9-ジ$ プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、 $2 - アリル - 4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8,$ リン、2-シクロプロピルメチル-4αα-(3-メト 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ **ノ[2,3-g]イソキノリン、2-ペンジル-4αα** - (3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジメトキシー 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2) -フェニルエチル) - 4 a α - (3 - メトキシフェニ (μ) - 8, 9 - ジメトキシ - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒドローキノリノ [2, 3 -g] 4y+1y, 2-ry, $-4a\alpha-(3-y)$ 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドローキノリ ノ[2,3-g]イソキノリン、2-シクロプロピルメ **チルー4aαー(3-メトキシフェニル)-8-クロロ** -9-70 \pm -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 リン、2-ペンジル-4αα-(3-メトキシフェニ ν) -8-0ロロ-9-7ロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, $12a\beta-\pi\rho$ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチ **40** ル) - 4 a α - (3 - メトキシフェニル) - 8 - クロロ -9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 $a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノ リン、2-アリルー $4a\alpha-(3-$ メトキシフェニル) -8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3 -g] イソキノリンを用いて、それぞれ2-ペンジルー $4 a \alpha - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1, 2, 3,$ 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドローキノリ **ノ[2, 3-g]イソキノリン、2-(2-フェニルエ** 50 チル) $-4a\alpha - (3-ヒドロキシフェニル) -1$,

2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒドロ ーキノリノ[2,3-g]イソキノリン、2-アリルー 4, 4a, 5, 12, 12 a β-オクタヒドローキノリ ノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメ **チルー4ααー(3ーヒドロキシフェニル)-8-メチ** ルー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 $a\beta$ - オク タヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジルー4aαー (3-ヒドロキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - 10 オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、 シフェニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 $a\beta - \frac{1}{2}\beta + \frac{1}{$ ロキシフェニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 [2,3-g]イソキノリン、2-シクロプロピルメチ ルー4 a α - (3 - ヒドロキシフェニル) - 8 - プチル -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタ 20 ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベ ンジル-4αα-(3-ヒドロキシフェニル)-8-プ $\mathcal{F}\mathcal{N}-1$, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a β - τ クタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2 - (2-フェニルエチル)-4aα- (3-ヒドロキシ フェニル) -8-プチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5. 12, 12 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3g] $4y+19\nu$, $2-79\nu-4a\alpha-(3-k^2)$ キシフェニル) -8-プチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドローキノリノ [2, 3 30 ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ア -g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4a 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドロ ーキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ペンジル -4aα-(3-ヒドロキシフェニル)-8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2 -フェニルエチル) -4aα-(3-ヒドロキシフェニ \mathcal{W}) $-8-\mathcal{V}$ \cup -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, $12a\beta-オクタヒドローキノリノ[2, 3-g]イソ 40$ キノリン、2ーアリルー4ααー(3ーヒドロキシフェ ニル) -8-プロモー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, $12a\beta - \frac{1}{2}\beta - \frac{1}{2}\beta + \frac{1}{2}\beta - \frac{1}{2}\beta + \frac{1}{2}\beta +$ イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4αα-(3-ヒドロキシフェニル) - 8-メトキシ-1, 2,3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドローキ ノリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-ペンジル-4aα-(3-ヒドロキシフェニル)-8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ

-フェニルエチル) -4 a α - (3 - ヒドロキシフェニ ル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, $12a\beta - \frac{1}{2}\beta - \frac{1}{2}\beta + \frac{1}{2}\beta - \frac{1}{2}\beta + \frac{1}{2}\beta +$ イソキノリン、2-アリル-4αα-(3-ヒドロキシ フェニル) -8-メトキシ-1、2、3、4、4 a、 5, 12, 12 a B - オクタヒドローキノリノ [2, 3 -g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4a 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ペン ジル $-4a\alpha-(3-ヒドロキシフェニル)-8,9-$ ジメチルー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ ーオクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ン、2-(2-フェニルエチル)-4aα-(3-ヒド ロキシフェニル) -8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドローキノリ **ノ[2,3-g]イソキノリン、2-アリル-4αα-**(3-ヒドロキシフェニル)-8,9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドロ ーキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプ ロビルメチルー4αα-(3-ヒドロキシフェニル)-8, 9-ジプロモー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, $12a\beta-\tau d\rho EFD-FJJJ[2, 3-g]JJ$ キノリン、2-ペンジル-4αα-(3-ヒドロキシフ ェニル) -8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3 -g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4 aα-(3-ヒドロキシフェニル)-8, 9-ジプロモ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタ リル $-4a\alpha-(3-ヒドロキシフェニル)-8,9-$ ジプロモー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ ーオクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ン、2-シクロプロピルメチル-4αα-(3-ヒドロ キシフェニル) -8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 aβ-オクタヒドローキノリ **ノ[2, 3-g]イソキノリン、2-ペンジルー4αα** - (3-ヒドロキシフェニル) -8, 9-ジメトキシー 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2 -フェニルエチル) -4aα-(3-ヒドロキシフェニ \mathcal{W}) -8, $9-\mathcal{Y}$ \mathbf{y} \mathbf{h} + \mathbf{y} -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3 **-g] イソキノリン、2-アリル-4αα-(3-ヒド** ロキシフェニル) -8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 aβ-オクタヒドローキノリ ノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメ チルー4aα- (3-ヒドロキシフェニル) -8-クロ D-9-7DE-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 1 ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2 50 2 aβ-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキ

ノリン、2-ペンジル-4αα-(3-ヒドロキシフェ ニル) -8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 $a. 5. 12. 12 a\beta - \frac{1}{2}$ D-9-7DE-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 1 $2a\beta-オクタヒドローキノリノ[2, 3-g]イソキ$ ノリン、2-アリル-4αα-(3-ヒドロキシフェニ ル) -8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0109】参考例3

2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル)-4 a - (3 - メトキシフェニル) - 6 - アセトキシー 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8-オクタヒドロイソ キノリン 13

[0110]

【化22】

【0111】アルゴン雰囲気下、2-メチル-4a-*

高分解能マススペクトル: C21 H24 O5 NC 12 としての計算値 475.0720

実測値 475.0716

低極性成分(6 βアセトキシ体)

IR (液膜法) cm-1:2954,1725,1410,1251,1141,1046,754 NMR(CDC13, 400MHz) δ :1.39-1.53(2H, m), 1.83-2.09(3H, m), 2. 02(3H, s), 2. 25-2. 30(2H, m), 2. 83-3. 07(2H, m), 3. 82%

高分解能マススペクトル: C21 H24 O5 NC 12 としての計算値 475.0720

(3H, s), 3.85-3.95(1H, m), 4.54-4.61(1H, m), 4.70-4.88 30 (2H, m), 6.77(1H, dd, J=7.8, 2.4Hz), 6.91–6.95(2H, m), 6.9 8(1H, d, J=9.3Hz), 7.27(1H, t, J= 7.8Hz)

Mass (EI):475 (M⁺)

実測値 475.0718 。

フェニル) -6-アセトキシ-2, 3, 4, 4a, 5,6, 7, 8-オクタヒドロイソキノリン(16.5g) を塩化メチレン(200ml)に溶かし0℃に冷却し た。m-クロロ過安息香酸(8.6g)を加え、そのま ま1.5時間反応させた。溶媒を留去し、得られた固形 40 物をそのまま次の反応に供した。

【0116】上記粗精物を酢酸(150ml)に溶か し、0℃に冷却したところに水素化ホウ素ナトリウムを 少しづつ加えた。室温に昇温し15分反応させた。酢酸 を減圧下留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 0ml) を加え、酢酸エチル (200ml×3) で抽出 した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去しシリカゲ ルカラムクロマト(クロロホルム)で精製して標題化合 物 (6位アセトキシ混合物) 10.8g (63%) を得 た。一部分離された低極性成分でスペクトルを測定し

参考例4

2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル)-4 a a - (3-メトキシフェニル) - 6-アセトキシー 8 a β-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン 14 [0114]

【化23】

【0115】アルゴン雰囲気下、2-(2, 2, 2-ト リクロロエトキシカルポニル)-4a-(3-メトキシ 50 た。

--682--

62

* (3-メトキシフェニル) -6-アセトキシ-2.3. 4. 4 a. 5, 6, 7, 8-オクタヒドロイソキノリン 1) に溶かしたところへ、プロトンスポンジ (6.6 g) を加えた。0℃で、2, 2, 2-トリクロロエチル クロロホルメイト (12.8ml) を滴下し、得られた サスペンジョンを室温に昇温して15時間撹拌した。溶 蝶を減圧留去した後、エーテル(400m1)を加え、 1 N 塩酸 (150 m 1 × 2)、飽和食塩水 (100 m a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノリノ 10 1) で洗浄した。乾燥後、シリカゲルカラムクロマト (シクロヘキサン/酢酸エチル=10:1→5:1)で 精製して標題化合物(6位アセトキシ混合物)21.2 g (72%)を得た。

> 【0112】一部分離された6位アセトキシ異性体それ ぞれについてスペクトルを測定した。

【0113】高極性成分 (6 a アセトキシ体)

IR (液膜法) cm⁻¹:3024, 1717, 1415, 1255, 1216, 758

NMR (CDC13, 400MHz) δ :1.31(3H, d, J=4.8Hz), 1.57-1.65 (2H, m), 1.75-1.86(2H, m), 1.98-2.06(1H, m), 2.14-2.23(1 20 H, m) 2. 63-2. 74(1H, m), 2. 77-2. 88(1H, m), 3. 08(1H, d, J=1 5. 1Hz), 3. 80(3H, s), 3. 82-3.89(1H, m), 4. 67-4.85(2H, m)m), 4, 98(1H, s), 6. 70(1H, dd, J=6. 3, 2. OHz), 6. 80(1H, dd, J=2.5, 1.9Hz), 6.85(1H, d, J=7.8Hz), 7.01(1H, d, J=7.8H z), 7. 22(1H, t, J=7. 8Hz)

Mass (EI):475 (M+)

【0 1 1 7】 IR(液膜法)cm⁻¹:3462,2958,1715,1605,1 582,1437,1249,1033,758

NMR (CDC13, 90MHz) &:1.55-1.65(2H, m), 1.65-1.85(2H, m), 1.92(3H, s), 1.97-2.18(2H, m), 2.20-2.57(3H, m), 3.50 (1H, t, J=7.8Hz), 3.79(3H, s), 3.80-3.95(2H, m), 4.78(2H, d, J=6.5Hz), 6.68-6.84(2H, m), 6.92-7.25(2H, m)

Mass(EI):493(M⁺).

【0118】参考例5

2-メチルー $4a\alpha$ ー (3-メトキシフェニル) -6, $8a\beta$ - ジヒドロキシー 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - テトラヒドロイソキノリン15 [0119]

【化24】

【0120】アルゴン雰囲気下、2-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-6-アセトキシ-8a β -ヒドロキシー1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-テトラヒドロイソキノリン(1.5g)を無水THF(20m1)に溶かし、水素化アルミニウムリチウム(0.35g)を加えた。室温で、30分反応させた後、0℃に冷却した。飽和ロッセル塩水溶液をゆっくりと滴下し、個体状になったところでクロロホルム(20m1)を加えよく撹拌し、セライトを通じて濾過した。クロロホルムでよく洗浄し、集めた濾液、洗浄液を減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマト(クロロホルム→アンモニア飽和クロロホルム→5%メタノール/アンモニア飽和クロロホルム)で精製し、標題化合物0.63g(71%、6-ヒドロキシ混合物)を得た。

[0 1 2 1] IR(KBr)cm⁻¹:3412,1599,1493,1236,1071,893,795,723,540

Mass(EI):291(M+) .

【0122】参考例6

2-メチルー $4a\alpha$ ー (3-メトキシフェニル)-6- 40 オキソー $8a\beta$ ーヒドロキシー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン 1

[0123]

【化25】

【0124】アルゴン雰囲気下、オキザリルクロリド (0.19m1) を無水塩化メチレン (12m1) に溶 10 かし、-55℃に冷却した。DMSOを塩化メチレン (1.5ml)に溶かした物をゆっくりと滴下し、同温 度で2分撹拌した。 $2-メチル-4a\alpha-(3-メトキ$ シフェニル) -6, $8a\beta-ジヒドロキシ-1$, 2. 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイ ソキノリン(0.5g)を塩化メチレン(2m1)に溶 かした物を滴下し、洗浄液(塩化メチレン、2m1)も 加えた。-55℃で30分撹拌したところでトリエチル アミン(1.2m1)を加え、室温まで昇温した。蒸留 水(20ml)を加えて分液し、水層を塩化メチレン (12m1×2)でさらに抽出した。集めた有機層を、 飽和食塩水(10m1)で洗浄し、乾燥後濃縮した。シ リカゲルカラムクロマト (クロロホルム→2%メタノー ル/クロロホルム→5%メタノール/クロロホルム)で 精製し、標題化合物 0. 45g (91%) を得た。n-ヘキサン/酢酸エチルより再結晶し純品0.38g(7 7%、mp96-97℃)を得た。

[0 1 2 5] IR(KBr)cm -1:3406, 2944, 1711, 1605, 1578, 1452, 1257, 1114, 1038, 895, 774, 708

体状になったところでクロロホルム(20m1)を加え MMR(CDC13,400MHz) &:1.85-1.93(2H,n),2.15-2.32(3H, よく撹拌し、セライトを通じて濾過した。クロロホルム 30 m),2.33(3H,s),2.39-2.46,2.55(2H,t,J=11.0Hz),2.62-でよく洗浄し、集めた濾液、洗浄液を減圧下濃縮した。 2.66(1H,n),2.77(1H,d,J=11.0 Hz),2.79-2.86(2H,n),シリカゲルカラムクロマト(クロロホルム→アンモニア 3.13(1H,d,J=14.6Hz),3.78(3H,s),6.72(1H,dd,J=7.4,3.0Hz),6.96-6.97(2H,n),7.21(1H,t,J=8.5Hz)

Mass (EI):289 (M⁺) .

【0126】実施例12

2-メチル-4 a α - (3-メトキシフェニル) -1 2 a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] 1 1 1 1 1 1

[0127]

【化26】

【0128】アルゴン雰囲気下、2-メチル-4aα-50 (3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8aβ-ヒド ロキシー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a ーテトラヒドロイソキノリン (100.9mg) を無水エタノール (3ml) に溶かし、oーアミノペンズアルデヒド (170mg)、メタンスルホン酸 (56.6μl) を加えた。100℃で2時間反応させ、室温まで放冷した。飽和炭酸水素ナトリウム (15ml) にあけ、クロロホルム (10ml×2) で抽出、あわせた有機層を飽和食塩水 (10ml) で洗浄した。乾燥、濃縮後、シリカゲルカラムクロマト (クロロホルム→5%メタノール/クロロホルム) で精製して、標題化合物116.3mg (89%) を得た。

[0 1 2 9] IR (液膜法) cm -1:3340,2941,1604,158 0,,1430,1235,1039,874,750

Mass(EI):374(M⁺) .

【0130】同様にして、2-アミノペンズアルデヒド の代わりに2-アミノ-4-メチルペンズアルデヒド、 2-アミノ-4-プチルベンズアルデヒド、2-アミノ -4-プロモベンズアルデヒド、2-アミノ-4-メト キシベンズアルデヒド、2-アミノー4,5-ジメチル ペンズアルデヒド、2-アミノ-4、5-ジプロモペン ズアルデヒド、2-アミノ-4、5-ジメトキシベンズ アルデヒド、2-アミノ-4-クロロ-5-プロモペン ズアルデヒドを用いるとそれぞれ2-メチル-4aα- 30 (3-メトキシフェニル) -8-メチル-12aβ-ヒ ドロキシー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、 2-メチル $-4a\alpha-(3-$ メトキシフェニル)-8-プチル $-12a\beta-$ ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] $\forall 1$ トキシフェニル) -8-プロモ-12aβ-ヒドロキシ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチ 40 ルー4ααー(3ーメトキシフェニル)ー8ーメトキシ 12. 12a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2ーメチルー4ααー(3ーメトキシフ ェニル) -8、9-ジメチル-12αβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒド ローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル -4aα-(3-メトキシフェニル)-8、9-ジプロ モ-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a,

元素分析

....

5, 12, 12a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチルー $4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8、9-ジメトキシー $12a\beta$ -ヒドロキシー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチルー $4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8-クロロー9-プロモー $12a\beta$ -ヒドロキシー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

10 【0131】実施例13

2-メチルー $4a\alpha$ ー(3-ヒドロキシフェニル)-1 $2a\beta$ -ヒドロキシー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドローキノリノ[2, 3-g]イソキノリン 18

[0132]

【化27】

20

【0133】アルゴン雰囲気下、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル) -12 a β-ヒドロキシー 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒド ローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン (86.1m g)を酢酸(1m1)、48%臭化水素水溶液(1m 1) に溶かし、100℃で5時間反応させた。放冷後、 酢酸を留去し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10m) 1) を加えた。クロロホルム/エタノール (3/1、1 5m1×2) で抽出し、集めた有機層を飽和食塩水 (1 0m1) で洗浄した。乾燥後、濃縮し再びクロロホルム /エタノール (3/1、20m1) に溶かした。そこに メタンスルホン酸 (31.3μ1) を加え、溶媒を留去 し、カラムクロマト(セファデックスLH20、メタノ ール)で精製した。得られた、油状物にエーテルを加え て固化させ標題化合物のメタンスルホン酸塩55.2m g (53%、mp>250℃;185℃より茶褐色に変 色)を濾取した。

[0 1 3 4] IR(KBr)cm⁻¹:3040, 2928, 1615, 1580, 1492, 1420, 1263, 1150, 783, 742

Mass(FAB):361(M+ +H)

C11 H14 N1 O2 ・2 CH1 SO1 H・H1 Oとしての

C H N S 計算値 52.62 6.01 4.91 11.24 実測値 52.48 6.22 5.08 11.53 .

【0135】 同様にして、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル) $-12a\beta-ヒドロキシ-1, 2$ 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノ リノ[2,3-g]イソキノリンの代わりに2-メチル $-4a\alpha - (3-1) + (3-1)$ ソキノリン、2-メチル-4αα-(3-メトキシフェ ニル) $-8-プチル-12a\beta-ヒドロキシ-1, 2,$ 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノ **リノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチルー4αα** - (3-メトキシフェニル) -8-プロモ-12a8-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a ーオクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ン、2-メチル-4αα-(3-メトキシフェニル)-8 - メトキシー $1 \ 2 \ a \ \beta -$ ヒドロキシー $1, \ 2, \ 3,$ [2, 3-g] 4y+100, $2-x+0-4a\alpha-$ (3-メトキシフェニル) -8、9-ジメチル-12a 2a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノ リン、2-メチル-4αα-(3-メトキシフェニル) -8、9 - ジプロモ-1 2 a β - ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノ リノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aα (3-メトキシフェニル)-8、9-ジメトキシー1 $2a\beta - \xi = 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 1$ 30 2, 12a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イ ソキノリン、2-メチル-4αα-(3-メトキシフェ ニル) -8-クロロ-9-プロモ-12aB-ヒドロキ シ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンを用いる とそれぞれ2-メチル-4αα-(3-ヒドロキシフェ 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドローキノ リノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aα -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ン、2-メチル-4αα-(3-ヒドロキシフェニル) $-8-70-12a\beta-170+3-1, 2, 3,$ 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-ヒドロキシフェニル) -8-メトキシ-12aB a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ

3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノ リノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4αα - (3-ヒドロキシフェニル) -8、9-ジプロモ-1 2 a β-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 12a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イ ェニル) -8、9-ジメトキシ-12αβ-ヒドロキシ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチ $-9 - 70 = 12 a \beta - E = 1, 2, 3,$ 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

68

【0136】参考例7

2-シクロプロピルメチル-4αα-(3-メトキシフ 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイ ソキノリン 19

[0137]

【化28】

【0138】アルゴン雰囲気下、2-(2, 2, 2-ト リクロロエトキシカルポニル) -4 α α - (3 - メトキ シフェニル) -6-アセトキシ-8 a β-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - F > 7 ヒドロイソキノリン (2.04g) を酢酸 (50m1) に溶かし、亜鉛粉末 (2.70g) を加えた。この懸濁 液を室温で4時間撹拌した後、セライトを通じて濾過し て亜鉛由来の不溶物を除いた。酢酸でよく洗いこみ濾液 -(3-t) ム水溶液 (50ml) を加え、クロロホルム (50ml ×3) で抽出、飽和食塩水 (50ml) で洗浄した。乾 燥後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマト(クロロホル ム→5%メタノール/アンモニア飽和クロロホルム)で 精製し、N-ノル体(6位アセトキシ混合物)0.95 g (72%、Mass(EI):319(M+))を得た。

【0139】アルゴン雰囲気下、上記N-ノル体(0. 68g)を無水1,2-ジクロロエタン(15m1)に 溶かし、プロトンスポンジ (0.46g)、シクロプロ ン、2-メチルー4a α -(3-ヒドロキシフェニル) 50 パンカルポニルクロリド(0.29m1)を加えた。溶

媒を減圧留去し、エーテル (20ml) を加え、1N塩 酸 (20m1)、飽和食塩水 (10m1) で洗浄した。 乾燥後、濃縮し得られた油状物をそのまま次反応に供し た (粗収量91%、Mass(EI):387(M*))。

【0140】アルゴン雰囲気下、上記油状物を、無水丁 HF (20m1) に溶かし0℃で水素化アルミニウムリ チウム (0.24g) を加えた。0℃で2時間、室温で 1時間反応させた後、飽和ロッセル塩水溶液(5m1) をゆっくりと加えた。クロロホルム (50ml) を加 え、セライトを通じて濾過しクロロホルムで洗浄した。 濃縮して得られた油状物をそのまま次反応に供した(粗 収量85%、Mass(EI):331(M⁺))。

【0141】アルゴン雰囲気下、オキザリルクロリド (0.15m1) を無水塩化メチレン(10m1) に溶 かし、-55℃に冷却した。DMSO(0.24m1) を無水塩化メチレン(1ml)に溶かした物をゆっくり と滴下し、-55℃で2分反応させた。そこに上配油状 物を無水塩化メチレン(2m1)に溶かした物を加え、* *洗液(2m1)も加えた。-55℃で30分反応させた 後、トリエチルアミン(1.09m1)を加え、室温に 昇温した。燕留水(15ml)を加えて分液し、水層を 塩化メチレン(10m1)でさらに抽出した。集めた有 機層を、飽和食塩水(10m1)で洗浄後、乾燥、濃縮 しシリカゲルカラムクロマト (クロロホルム→2%メタ ノール/クロロホルム)で精製して標題化合物0.48 g (3段階68%)を得た。

70

【0 1 4 2】IR (液膜法) cm-1:3404,2940,1711,1605,1 *10* 582, 1493, 1429, 1241, 1038, 897, 756

NMR (CDC13, 400MHz) δ :0.11(2H, d, J=5.9Hz), 0.50-0.55 (2H, m), 0.81-0.89(1H, m), 1.86-1.90(2H, m), 2.25-2.28(2 H, m), 2. 32-2. 37 (3H, m), 2. 39-2. 46 (1H, m), 2. 53 (1H, d, J=1) 4. 3Hz), 2. 75-2. 87 (4H, m), 3. 14 (1H, d, J=14. 3Hz), 3. 77 (3 H, s), 6. 70-6. 72 (1H, m), 6. 97-6. 98 (2H, m), 7. 20 (1H, t, J= 8.8Hz)

Mass(EI):329(M⁺)

高分解能マススペクトル: C21 H27 O2 Nとしての計算値 329.1991

実測館 329.1955 。

【0143】同様にして、シクロプロパンカルポニルク ロリドの代わりにペンゾイルクロリド、フェニルアセチ ルクロリド、アクロイルクロリドを用いてそれぞれ2-ペンジルー $4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-6-オ $+y-8a\beta-E$ +y-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン、2 - (2-フェニルエチル) - 4 a α - (3-メトキシフ ェニル) $-6-オキソ-8a\beta-ヒドロキシ-1, 2,$ 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイ ソキノリン、 $2 - アリル - 4 a \alpha - (3 - メトキシフェ 30$ ニル) $-6-オキソ-8a\beta-ヒドロキシ-1, 2,$ 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイ ソキノリンが得られる。

【0144】実施例14

2-シクロプロピルメチル-4αα-(3-メトキシフ エニル) $-12a\beta-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4$ a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノリノ[2, 3-g] イソキノリン 20

[0145]

【化29】

【0146】アルゴン雰囲気下、2-シクロプロピルメ $F N - 4 a \alpha - (3 - \lambda) + + シフェニル) - 6 - オキソ$

6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン (1 4 7. 2mg) を無水エタノール (5ml) に溶かし、o ーアミノペンズアルデヒド(212.4mg)、メタン スルホン酸 (73.5 µ1) を加えた。100℃で5時 間反応させ、室温まで放冷した。飽和炭酸水素ナトリウ ム(15ml)にあけ、クロロホルム(15ml×2) で抽出、あわせた有機層を飽和食塩水(15ml)で洗 浄した。乾燥、濃縮後、シリカゲルカラムクロマト(ク ロロホルム→2%メタノール/クロロホルム→5%メタ ノール/クロロホルム)で精製して、標題化合物16 9. 2mg (91%) を得た。

【0 1 4 7】 IR (液膜法) cm⁻¹:3388,2938,1605,1580,1 493, 1433, 1241, 1042, 878, 758

NMR (CDC13, 400MHz) δ :0.12(2H, d, J=6.1Hz), 0.53-0.57 (2H, m), 0.85-0.92(1H, m), 2.18(1H, d, J=14.1Hz), 2.33-2. 41 (2H, m), 2. 40 (1H, d, J=6. 7 Hz), 2. 49-2. 55 (1H, m), 2. 86 (2H, q, J=9. 7Hz), 2. 97-3. 01 (2H, m), 3. 35 (1H, d, J=17. 7Hz) 3. 42 (1H, d, J=17. 1Hz), 3. 63 (3H, s) 3. 71 (1H, d, J=17. 1Hz), 6.61-6.64(1H, m), 7.03-7.08(3H, m), 7.41(1H, t, J=8.0H 40 z), 7.57(1H, t, J=6.7Hz), 7.67(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, s), 7.95(1H, d, J=8, 5Hz)

Mass (EI):414 (M+)

【0148】同様にして2-シクロプロピルメチルー4 $a\alpha-(3-メトキシフェニル)-6-オキソー8a\beta$ -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8,8a-テトラヒドロイソキノリンの代わりに2-ペ ンジルー4ααー(3-メトキシフェニル)-6-オキ ソ-8aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン、2 --8aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 50 (2-フェニルエチル) -4aα- (3-メトキシフェ

ニル) -6-オキソ-8 a β-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイ ソキノリン、2-アリル-4αα-(3-メトキシフェ -0.00 -03, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイ **ソキノリンを用いればそれぞれ2-ペンジル-4αα-**(3-メトキシフェニル) -12aβ-ヒドロキシー 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒド ローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル) -4αα-(3-メトキシフェニル) $-12a\beta-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5,$ 12, $12a - \frac{1}{2}a -$ イソキノリン、2-アリル-4αα-(3-メトキシフ ェニル) $-12a\beta-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4$ a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0149】また同様にして、2-アミノベンズアルデ ヒドの代わりに2-アミノ-4-メチルペンズアルデヒ ドを用い、2-シクロプロピルメチル-4αα-(3-メトキシフェニル) -6 - オキソー8 a β - ヒドロキシ 20 a β - ヒドロキシー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-Fh ラヒドロイソキノリン、2-ペンジル-4αα-(3-メトキシフェニル) -6-オキソ-8αβ-ヒドロキシ -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テト ラヒドロイソキノリン、2-(2-フェニルエチル)- $4 a \alpha - (3 - \lambda) + 2 \lambda + 2 \lambda$ 8,8a-テトラヒドロイソキノリン、2-アリル-4 -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8,8a-テトラヒドロイソキノリンを用いれば、それ ぞれ2-シクロプロピルメチル-4aα-(3-メトキ シフェニル) -8-メチル-12aB-ヒドロキシー 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒド ローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ペンジ ルー4ααー(3ーメトキシフェニル)-8ーメチルー $12a\beta-\xi = 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 1$ 2, 12a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イ ソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4αα-ドロキシー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、 $2 - アリル - 4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8 -$ メチルー12a β ーヒドロキシー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノリノ[2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0150】同様にして、2-アミノー4-プチルペン ズアルデヒドを用い、2-シクロプロピルメチル-4a $\alpha - (3 - \lambda)$ キシフェニル) $-6 - \lambda$ キソー $8a\beta$ - $\forall \forall 1$

72 8 a - テトラヒドロイソキノリン、2 - ペンジル-4 a $\alpha-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8a\beta-$ ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン、2 - (2 - フェニル エチル) $-4a\alpha - (3- + 1) - 1$ キソ-8 a β-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン、2 -アリル-4αα-(3-メトキシフェニル)-6-オ $+y-8a\beta-EFD+y-1$, 2, 3, 4, 4a, 10 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリンを用 いれば、それぞれ2-シクロプロピルメチル-4αα-ドロキシー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、 $2 - ペンジル - 4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8$ -7FN-12aB-EFD+v-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-xp=103-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4 a α - (3 - メトキシフェニル) - 8 - プチル-12 12a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキ ノリン、2-アリルー4aα-(3-メトキシフェニ (μ) - 8 - プチル - 1 2 a β - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノ リノ [2, 3-g] イソキノリンが得られる。 【0151】同様にして、2-アミノ-4-プロモペン ズアルデヒドを用い、2-シクロプロピルメチルー4a

 $\alpha - (3 - \lambda) + \lambda = 2 - \lambda = 0$ ヒドロキシー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 30 8 a - テトラヒドロイソキノリン、2 - ペンジルー4 a $\alpha-(3-メトキシフェニル)-6-オキソー8a\beta-$ ヒドロキシー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a ーテトラヒドロイソキノリン、2 - (2 - フェニル エチル) -4 a α - (3 - メトキシフェニル) -6 - オ キソ-8 a β-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン、2 -アリル-4aα-(3-メトキシフェニル)-6-オ $+y-8a\beta-t$ 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリンを用 (3-メトキシフェニル)-8-メチル-12a8-ヒ40いれば、それぞれ2-シクロプロピルメチル-4a $\alpha (3-メトキシフェニル) - 8 - プロモー12a\beta - ヒ$ ドロキシー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、 $2 - ペンジル - 4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8$ $-プロモ-12a\beta-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4$ a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノリノ[2, **4αα-(3-メトキシフェニル)-8-プロモ-12** $a\beta - E F \Box + b - 1$, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 50 12a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキ ノリン、2-アリル-4αα-(3-メトキシフェニ (μ) -8-プロモ-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a - オクタヒドローキノ リノ [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0152】同様にして、2-アミノ-4-メトキシベ ンズアルデヒドを用い、2-シクロプロピルメチル-4 $a\alpha - (3-\lambda)+2$ -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8,8 a - テトラヒドロイソキノリン、2 - ペンジルー 8,8 a - テトラヒドロイソキノリン、2 - (2 - フェ ニルエチル) -4 a α - (3 - メトキシフェニル) -6 $- \pi + y - 8 a \beta - \xi + \zeta - 1, 2, 3, 4, 4$ a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリ ン、2-アリル-4αα-(3-メトキシフェニル)- $6-オキソ-8a\beta-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4$ a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン を用いれば、それぞれ2-シクロプロピルメチルー4 a 2 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3 - g] イソキノ リン、2-ペンジル-4αα-(3-メトキシフェニ (μ) -8-メトキシ-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノ リノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニル エチル) -4αα-(3-メトキシフェニル) -8-メ トキシ-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12a-xpy=0トキシフェニル) -8-メトキシ-12aβ-ヒドロキ シー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンが得られ

【0153】同様にして、2-アミノー4、5-ジメチ ルベンズアルデヒドを用い、2-シクロプロピルメチル $-4a\alpha - (3-メトキシフェニル) - 6-オキソ-8$ $a\beta - \xi \beta - \xi \beta - 1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン、2 - ペンジ 8 a β-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6. 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン、2-(2-フェニルエチル) -4 a α - (3 - メトキシフェニル) $-6-3+y-8a\beta-1+y-1, 2, 3, 4,$ 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリ ン、2-アリル-4αα-(3-メトキシフェニル)- $6 - 3 + y - 8 a \beta - \xi + \zeta - 1, 2, 3, 4, 4$ a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン を用いれば、それぞれ2-シクロプロピルメチルー4 a $\alpha - (3 - \lambda) + 2 - (3 - \lambda) +$

74

 $2a\beta-$ LFD \pm $\nu-1$, 2, 3, 4, 4a, 5, 1 2, 12a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イ ソキノリン、2-ペンジル-4αα-(3-メトキシフ ェニル) -8, 9-ジメチル-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒド ローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル) -4 a α - (3 - メトキシフェニル) 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノ - (3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメチル-12 $a\beta$ -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキ ノリンが得られる。

> 【0154】同様にして、2-アミノー4、5-ジプロ モベンズアルデヒドを用い、2-シクロプロピルメチル -4aα-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8 $a\beta - \xi = 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6,$ 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン、2 - ペンジ $8a\beta-\xi = 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6,$ 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン、2 - (2 -フェニルエチル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)$ $-6-7+y-8a\beta-1+1=1, 2, 3, 4,$ 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリ ン、2-アリル-4αα-(3-メトキシフェニル)- $6-オキソ-8a\beta-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4$ a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン を用いれば、それぞれ2-シクロプロピルメチル-4 a $\alpha - (3 - x)$ キシフェニル) -8, 9 - ジプロモ - 12 a β-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 12a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イ ソキノリン、2-ペンジル-4αα-(3-メトキシフ ェニル) -8, 9-ジプロモ-12αβ-ヒドロキシー 1. 2. 3. 4. 4 a. 5. 12. 12 a - オクタヒド ローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル) - 4 a α - (3 - メトキシフェニル) -8, 9-370-12 a β -110 13, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノ リノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4aα - (3-メトキシフェニル) -8, 9-ジプロモー12 $a\beta - \forall \Gamma \Box + \nu - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12,$ 12a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキ ノリンが得られる。

> 【0155】同様にして、2-アミノー4、5-ジメト キシベンズアルデヒドを用い、2-シクロプロピルメチ ルー4ααー(3-メトキシフェニル)-6-オキソー 8 a β-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン、2 - ペンジ

8 a β-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン、2-(2-フェニルエチル) -4αα-(3-メトキシフェニル) 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリ ン、2-アリル-4αα-(3-メトキシフェニル)- $6-オキソ-8a\beta-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4$ a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン を用いれば、それぞれ2-シクロプロピルメチルー4 a $12a\beta-\xi\xi -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 1$ 2, 12a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イ ソキノリン、2-ペンジル-4αα-(3-メトキシフ ェニル) -8, 9-ジメトキシ-12αβ-ヒドロキシ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2 -フェニルエチル) - 4 a α - (3 - メトキシフェニ ル) -8, 9-ジメトキシ-12 aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒド u-+JUJ[2, 3-g] - 4V+JUV, 2-FUN 20 $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)-8,9-ジメト$ $+ y - 12 a\beta - \xi + \zeta - 1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒドローキノリノ [2, 3g] イソキノリンが得られる。

【0156】同様にして、2-アミノ-4-クロロ-5 - プロモベンズアルデヒドを用い、2 - シクロプロピル メチルー4ααー(3-メトキシフェニル)-6-オキ $y-8a\beta-E^{\dagger}\Box+y-1, 2, 3, 4, 4a, 5,$ 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン、2 - ペ ンジルー4ααー(3ーメトキシフェニル)ー6ーオキ 30 ソー8 a β - ヒドロキシー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン、2 -(2-フェニルエチル)-4aα-(3-メトキシフェ - μ) - 6 - λ + λ - 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイ ソキノリン、2-アリル-4αα-(3-メトキシフェ ニル) $-6-オキソ-8a\beta-ヒドロキシ-1, 2,$ 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイ ソキノリンを用いれば、それぞれ2-シクロプロピルメ チルー4 a α - (3 - メトキシフェニル) - 8 - クロロ 40 1420, 1240, 773, 755 $-9-プロモー12a\beta-ヒドロキシー1, 2, 3,$ 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ペンジル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモー 12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 1 2. 12a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イ ソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4αα-(3-メトキシフェニル)-8-クロロー9-プロモー

12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 1 2, $12a - \frac{1}{2}a -$ ソキノリン、2-アリルー $4a\alpha-$ (3-メトキシフェ ニル) -8-クロロ-9-プロモ-12aβ-ヒドロキ

シー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンが得られ る.

76

【0157】実施例15

2-シクロプロピルメチル-4αα-(3-ヒドロキシ フェニル) $-12a\beta-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4,$ 4 a, 5, 1 2, 1 2 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン 21 [0158]

【化30】

【0159】アルゴン雰囲気下、2-シクロプロピルメ **チルー4aαー(3-メトキシフェニル)-12aβ-**ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン (141.5mg)を酢酸(1m1)、48%臭化水素 水溶液(1m1)に溶かし、100℃で5時間反応させ た。放冷後、酢酸を留去し飽和炭酸水素ナトリウム水溶 液(10ml)を加えた。クロロホルム/エタノール (3/1、15m1×2) で抽出し、集めた有機層を飽 和食塩水(10ml)で洗浄した。乾燥後、濃縮し再び クロロホルム/エタノール (3/1、20m1) に溶か した。そこにメタンスルホン酸 (31.3μ1) を加 え、溶媒を留去し、カラムクロマト(セファデックスL H20、メタノール) で精製した。得られた、油状物に エーテルを加えて固化させ標題化合物のメタンスルホン 酸塩62.5mg(38%、mp>250℃;170℃よ り茶褐色に変色)を建取した。

[0 1 6 0] IR(KBr)cm -1:3300, 2920, 1603, 1579, 1490,

H, m), 1.01-1.09(1H, m), 2.15-2.20(1H, m), 2.39-2.55(2H, m), 2. 60-2. 79(3H, m), 3. 05-3. 18(2H, m), 3. 32-3. 45(2H, m), 3.63(1H, d, J=16.5Hz), 6.44-6.50(1H, m), 6.94-7.08(3 H, m), 7.39-7.43(1H, m), 7.57-7.63(1H, m), 7.64(1H, d, J=8. 1Hz), 7. 79(1H, s), 7. 92(1H, d, J=8. 1Hz)

Mass (FAB): 401 (M+ +H)

元素分析CzeHzeNz Oz ・2CHa SOa H・0. 5Hz Oとしての

H N С S

77

計算値 55.89 6.20 4.65 10.66 実測値 55.81 6.25 4.65 10.79 .

【0161】同様にして、2-シクロプロピルメチルー $4a\alpha-(3-メトキシフェニル)-12a\beta-ヒドロ$ キシ-1. 2. 3. 4. 4a. 5. 12. 12a-オク タヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンの代わ りに、2-ペンジル-4αα-(3-メトキシフェニ (μ) - 1 2 a β - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12a-オクタヒドローキノリノ [2, 3g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル) -4a 10 ドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a- $\alpha - (3 - \lambda)$ キシフェニル) $-12a\beta - ヒドロキシ$ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリ $\mu-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)-12a\beta-ヒ$ ドロキシー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、 2-シクロプロピルメチル-4αα-(3-メトキシフ ェニル) $-8-メチル-12a\beta-ヒドロキシ-1$. 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドロー キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ペンジル-204 a α - (3 - メトキシフェニル) - 8 - メチル - 1 2 $a\beta - \xi \Gamma \Box + \nu - 1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキ **ノリン、2- (2-フェニルエチル) -4aα- (3-**メトキシフェニル) -8-メチル-12αβ-ヒドロキ シ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a -オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ア リルー4 a α - (3 - メトキシフェニル) - 8 - メチル $-12a\beta-112a\beta-112-112$, 3, 4, 4a, 5, 12,12a-オクタヒドローキノリノ[2,3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4αα-(3-メトキシフェニル) -8-プチル-12aB-ヒ ドロキシー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、 $2 - ペンジル - 4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8$ $-JFN-12a\beta-EFD+v-1, 2, 3, 4, 4$ a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノリノ[2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル) -4 a α - (3 - メトキシフェニル) - 8 - プチル-12 $a\beta - \xi = 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12,$ 12a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキ ノリン、2-アリル-4αα-(3-メトキシフェニ (μ) -8-プチル-12 a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノ リノ[2,3-g]イソキノリン、2-シクロプロピル メチルー4ααー (3-メトキシフェニル) -8-プロ $E-12a\beta-EFD+v-1, 2, 3, 4, 4a,$ 5, 12, 12a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-キシフェニル)-8-7ロモ $-12a\beta-$ ヒドロキシ-50-8, 9-3プロモ $-12a\beta-$ ヒドロキシ-1, 2,

1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒド ローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)$ -8-70E-12aB-EFD+5-1, 2, 3,4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] 4y+110x, $2-r10x-4a\alpha-$ (3-メトキシフェニル) -8-プロモ-12aβ-ヒ オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、 2-シクロプロピルメチル-4αα-(3-メトキシフ ェニル) -8-メトキシ $-12a\beta-$ ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロー キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジルー 4 a α- (3-メトキシフェニル) -8-メトキシ-1 2 a β-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 12a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イ ソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4αα-(3-メトキシフェニル) -8-メトキシ-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a ーオクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ン、2-アリルー $4a\alpha-(3-$ メトキシフェニル)ー $8 - メトキシ - 12 a \beta - ヒドロキシ - 1, 2, 3,$ 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチ チル-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドローキノリノ[2, 3-30 g] $\forall 1$ キシフェニル) -8, 9-ジメチル-12αβ-ヒドロ キシー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オク タヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒド ローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル $-4a\alpha - (3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジメチ$ ル-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 40 5, 12, 12a-オクタヒドローキノリノ [2, 3g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4 a α - (3-メトキシフェニル) -8, 9-ジプロモ-12 $a\beta - \xi \Gamma + \xi - 1$, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキ ノリン、2-ペンジル-4αα-(3-メトキシフェニ ル) -8, 9-ジプロモ-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロー キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェ ニルエチル) - 4 a α - (3 - メトキシフェニル) -

3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノ リノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリルー $4a\alpha$ - (3-メトキシフェニル) -8, 9-ジプロモ-12 $a\beta - \xi \Gamma \Box + \nu - 1$, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキ ノリン、2ーシクロプロピルメチルー4ααー(3ーメ トキシフェニル) -8, 9-ジメトキシ-12aβ-ヒ ドロキシー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、 2-ベンジル $-4a\alpha-$ (3-メトキシフェニル)- 10 5, 12, 12a-オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-8. 9-ジメトキシ-12aB-ヒドロキシ-1. 2. 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノ リノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニル エチル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル) -8,9$ $-ジメトキシ-12a\beta-ヒドロキシ-1, 2, 3,$ 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] 4y+100, 2-r0n-4aa(3-メトキシフェニル) -8, 9-ジメトキシ-12 $a\beta - \xi + \xi + \xi = 1$, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-7409+ 12a-7409+ 12a-740+ 12a-740ノリン、2-シクロプロピルメチル-4αα-(3-メ トキシフェニル) -8-クロロ-9-プロモ-12aβ -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ン、2-ペンジル-4αα-(3-メトキシフェニル) -8-クロロ-9-プロモ-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒド ローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)$ -8-クロロ-9-プロモ-12aβ-ヒドロキシ- 30 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒド ローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル -4 a α- (3-メトキシフェニル) -8-クロロ-9 $-JUE-12a\beta-EFUE-1, 2, 3, 4, 4$ a, 5, 12, 12a-x79+74-4743-g] イソキノリンを用いればそれぞれ、2-ペンジ ルー $4a\alpha$ - $(3-ヒドロキシフェニル)-12a\beta$ -ヒドロキシー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ロキシフェニル) $-12a\beta-ヒドロキシ-1, 2,$ 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノ リノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4aα - (3-ヒドロキシフェニル) - 12 a β-ヒドロキシ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シク ロプロピルメチルー4αα-(3-ヒドロキシフェニ ル) -8-メチル $-12a\beta-$ ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノ リノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ペンジル-4a 50 a, 5, 12, 12a-オクタヒドローキノリノ [2,

 $\alpha - (3 - ヒドロキシフェニル) - 8 - メチル - 12 a$ 2 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3 - g] イソキノ リン、2-(2-フェニルエチル)-4aα-(3-ヒ ドロキシフェニル) -8-メチル-12aβ-ヒドロキ $\mathfrak{D}-1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a -379ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ア リルー $4a\alpha$ -(3-ヒドロキシフェニル)-8-メチ $N-12a\beta-EFD+v-1, 2, 3, 4, 4a,$ - (3-ヒドロキシフェニル) -8-プチル-12aB -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ン、2-ペンジル-4αα-(3-ヒドロキシフェニ (ν) - 8 - 7 + ν - 12 a β - ヒ + ν - 1, 2,3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノ リノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニル エチル) -4 a α - (3 - ヒドロキシフェニル) -8 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] 4y+10, 2-r0, $4a\alpha-(3-t)$ ドロキシフェニル) -8-プチル-12αβ-ヒドロキ シー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シ クロプロピルメチルー4ααー(3-ヒドロキシフェニ ν) -8-プロモ-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノ リノ[2,3-g]イソキノリン、2-ペンジルー4a $2a - \frac{1}{2}a - \frac{1}$ リン、2-(2-フェニルエチル)-4aα-(3-ヒ ドロキシフェニル) -8-プロモ-12αβ-ヒドロキ シ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ア リルー4 a α - (3 - ヒドロキシフェニル) - 8 - プロ $E-12a\beta-EFD+v-1, 2, 3, 4, 4a,$ 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4aα - (3-ヒドロキシフェニル) -8-メトキシ-12a β-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 1 $2a - \frac{1}{2}a - \frac{1}$ リン、2-ペンジル-4αα-(3-ヒドロキシフェニ (1) -8- メトキシ-12 $a\beta$ - ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノ リノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニル エチル) -48α-(3-ヒドロキシフェニル) -8- $\lambda + \lambda - 12 a \beta - \xi + \zeta - 1, 2, 3, 4, 4$

3-g] -(3-b)ドロキシフェニル) -8-メトキシ-12αβ-ヒドロ $+ \nu - 1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a $- \tau / \tau$ タヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチルー4ααー(3-ヒドロキシフェ ニル) -8, 9-ジメチル-12aβ-ヒドロキシー 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒド ローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ペンジ メチルー12aβ-ヒドロキシー1, 2, 3, 4, 4 10 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドローキノ a, 5, 12, 12a-7409+740-41111=23-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル)- $4a\alpha-(3-ヒドロキシフェニル)-8,9-ジメチ$ $N-12a\beta-EFD+v-1, 2, 3, 4, 4a$ 5, 12, 12a-オクタヒドローキノリノ [2, 3g] イソキノリン、2-アリルー $4a\alpha-$ (3-ヒドロ キシフェニル) -8. 9-ジメチル-12a8-ヒドロ キシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オク タヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチルー4αα-(3-ヒドロキシフェ 20 ニル) - 8, 9-ジプロモ-12aβ-ヒドロキシー 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒド ローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジ プロモー12 a β-ヒドロキシー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12a-xpy=03-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル) -4 a α - (3 - ヒドロキシフェニル) - 8, 9 - ジプロ $E-12a\beta-E$ FD+>-1, 2, 3, 4, 4a,g] 4y+1y>, 2-yyy-4 aq-(3-kyz)キシフェニル) -8, 9-ジプロモ-12αβ-ヒドロ + y - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - x - yタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチルー4αα-(3-ヒドロキシフェ ニル) -8, 9-ジメトキシ-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒド ローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ペンジ ルー $4a\alpha$ -(3-ヒドロキシフェニル) -8, 9-ジa, 5, 12, 12a-7p9eFp-4pp [2,3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル)- $4 a \alpha - (3 - ヒドロキシフェニル) - 8, 9 - ジメト$ $+ y - 12a\beta - \xi + \zeta - 1$, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドローキノリノ[2, 3-キシフェニル) -8, 9-ジメトキシ-12aβ-ヒド ロキシー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オ クタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2 -シクロプロピルメチル-4 a α- (3-ヒドロキシフ 50 m.p.:137~143 ℃

ェニル) -8-クロロ-9-プロモ-12a8-ヒドロ キシー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オク タヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ペンジルー4 a α - (3 - ヒドロキシフェニル) - 8 -DDD = 9 - DDE = 12aB - EFD + b = 1, 2,3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドローキノ リノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニル エチル) -4 a α - (3 - ヒドロキシフェニル) -8 - $DDD = 9 - DDE = 12 a \beta - EFD = 1, 2,$ リノ [2, 3-g] イソキノリン、2-Pリルー4aα- (3-ヒドロキシフェニル) -8-クロロ-9-プロ $E-12a\beta-EFD+v-1, 2, 3, 4, 4a,$

【0162】実施例16

g] イソキノリンが得られる。

4 a α - (3 - メトキシフェニル) - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] $\frac{2}{2}$

5, 12, 12a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-

[0163]

【化31】

22

【0164】2-(1-オキソ-2-オキサ-4, 4, 5, 12, 12a-オクタヒドローキノリノ [2, 3- 30 4-トリクロロプチル) -4aα-(3-メトキシフェ $=\mathcal{W}$) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン1 46.8mg (0.282mmol)を酢酸1.5ml に溶かし、亜鉛184.6mg (2.82mmol)を 加えて室温で3時間撹拌した。反応液をメタノールで洗 浄しながらハイフロスーパーセルを用いてろ過し、ろ液 を濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液4m 1を氷冷しながら加え、10mlのクロロホルム/メタ ノール=3/1で2回抽出した。得られた有機層を飽和 メトキシー12aβ-ヒドロキシー1, 2, 3, 4, 4 40 食塩水10mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥 後、濃縮した。得られた黄褐色のアモルファス127. 3mgをクロロホルム0.5mlに溶かし、氷冷しなが らメタンスルホン酸85mg(0.884mmo1)の クロロホルム溶液を加えた。溶媒を留去し、得られた残 渣をカラムクロマトグラフィー(セファデックスLH-20、メタノール) で分離精製すると、125.3mg の標題化合物のメタンスルホン酸塩が得られた(収率 82.8%).

【0165】標題化合物のメタンスルホン酸塩

IR(KBr法)cm-1:3400,2940,2776,1599,1454,1199,1044,7 74, 561, 536

NMR(CDC13, 500MHz) $\delta:1.60 \sim 2.30(1H, brs), 2.37 \sim 2.$ $48(2H, m), 2.78 \sim 2.92(7H, m), 3.10 \sim 3.23(1H, m), 3.35$ \sim 3. 52 (4H, m), 3. 65 \sim 3. 79 (5H, m), 4. 55 (1H, d, J=17. 7H z), 3.68(3H, s), 6.50(1H, dd, J=7.9, 2.1Hz), 7.02(1H, s), 7. 08(1H, d, J=7. 9Hz), 7. 17(1H, t, J=7. 9Hz), 7. 71(1H, m, J= 7. 93 Hz), 7. 88(1H, t, J=7. 9Hz), 7. 93(1H, d, J=8. 6Hz), 8. 4 2(1H, d, J=8.6 Hz), 8.52(1H, s), 8.91(1H, brs), 9.35(1H, b

Mass (FAB法):345(M++1)

高分解能マススペクトル(FAB法)

C23 H25 N2 Oとしての計算値:345.1967

実測値:345.1993。

【0166】実施例17

 $4 a \alpha - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1, 2, 3,$ 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - τ - τ ノ [2, 3-g] イソキノリン 23

[0167]

【化32】

23

【0168】アルゴン気流下、t-プトキシカリウム1 02. 7mg (0. 915mmol) を無水DMF2m 1に溶かし、n-プロパンチオール0.15m1(1. 28mmol)を加えて数分間加熱還流した。放冷した*

元素分析

С Н N

53. 32 5. 97 5. 18 11. 86

実測値 53.04 5.65 5.10 11.48 .

【0170】実施例18

(a) オピオイドレセプターとのbinding assay と鎮 **痛活性(モルモット回腸収縮抑制作用、マウス輪精管収** 縮抑制作用)

(実験方法) 結合実験はモルモットの大脳のホモジネー 40 トを0.7mgprot/tubeのタンパク質量になるようにtris buffer で希釈して反応液に加えて使用し、J. Magnan e t. al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol., 319, 197 (1982)) に従って実施した。リガンドについては、 ホットは3 H-DAGO (μ)、DPDPE (δ)、E

*後、 $4a\alpha-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3,$ 4, 4a, 5, 12, 12 $a\beta$ - τ -ノ [2, 3-g] イソキノリン62. 9mg (0. 18 3mmol) を無水DMF2mlに溶かしたものを加え た。更に無水DMF2mlで洗浄し、その洗浄液も加え た後、3時間加熱還流した。反応液を放冷し、酢酸1m 1を加えた後減圧下でDMFを留去した。残渣に飽和炭 酸水素ナトリウム水溶液4ml、水4ml、飽和食塩水 6m1を加え、温めたクロロホルム:メタノール=5: 10 2の混合溶媒20mlで2回抽出した。有機層を無水硫 酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。得られた残渣 にクロロホルム:メタノール=5:2の混合溶媒4m1 を加えて氷冷しながら、メタンスルホン酸88. 8mg (0.924mmol) のメタノール溶液を加えてpH 2とした。溶媒を留去し、その残渣をカラムクロマトグ ラフィー (セファデックスLH-20、メタノール) で 分離精製すると、54.5mgの標題化合物のメタンス ルホン酸塩が得られた(収率 57.0%)。

【0169】標題化合物のメタンスルホン酸塩

20 融点:163 ~169 ℃

IR(KBr法)cm-1:3400, 2934, 2798, 1599, 1466, 1197, 1052, 7 85, 561, 536

NMR (DMS0-d6+CD30D, 500MHz) δ :2.08(1H, td, J=13.9, 3.7 Hz), 2.46(6H, s), 2.45 \sim 2.53(1H, m), 2.59 \sim 2.68(1H, m), 2.75 \sim 2.85(1H, m), 3.30(1H, d, J= 13.2Hz), 3.36 \sim 3. 48(3H, m), 3. $48 \sim 3.56(2H, m)$, 3. 75(1H, d, J=17.2 Hz), 6. 56(1H, dd, J=7.9, 1.6Hz), 6.91~6.94(1H, m), 6.98(1H, d, J = 7.9Hz), 7.07(1H, t, J=7.9Hz), 7.78(1H, t, J=7.3Hz), 7.95(1H, t, J = 7.3Hz), 8. 03(1H, d, J=8.2Hz), 8. 12(1H, d, J=8. 30 2Hz), 8.71(1H, s)

Mass(FAB法):331(M+ +1)

C22 H22 N2 O・2 CH3 SQ3 H・H2 Oとしての

 $KC(\kappa)$ を用い、コールドはナロキソン(μ)、DA DLE(δ)、ナロキソン(κ)を用いた。又、本発明 の化合物のアゴニスト、アンタゴニスト活性はモルモッ トの回腸、マウスの輪精管を用い、Takemoriらの方法 (Takemori, A. E. et. al., Eur. J. Pharmacol., 85, 163(198 2))に従って実施した。表1~3に主な化合物のオピ オイド活性を記載した。

[0171]

【表1】

-693-

キノリン、土ノ土ゼリン各族化合物のナジナノ 8写字とに分子を紹介し

| 化合物No | Bluding Assay | | | | | |
|-------|----------------------|--------------------------|--------------------|-------------|----------|-------|
| | . "ш | i Velues (shi) Ö | K | μ/ δ | Ki retle | K/U |
| | <u> </u> | | | | | |
| 5 | 664 (485–982) | 4. 25 (2. 90-4. 41) | -{00100} | 152 | (18000) | (105) |
| . 1 | 2328 {1110-10888} | 1. 12) (0. 78–1. 84) | 1798 (1449-2300 | 2076) | 1609 | 0. 77 |
| 18 | 175 | 0.10 | 42.1 | 194 | 48. 7 | 0.24 |
| 18 | 723 (510–1058) | 1. 71 (1. 15-2. 46) | 1558 (984-2970) | 421 | 101 | 2. 14 |

[0172]

【表2】 異2 キノリン、キノキザリン骨格化合物のオピオイド活性1

| 化合物1. | GP I | | | | |
|-------|-----------------|-----------------|----------------|--|--|
| | (ci) | taalexene DB | tnor-REI DE | | |
| 5 | 114425 | 8, 78 | 1. 06 | | |
| | (71880~1842688) | (0, 67-8, 18) | (0. 45-1. 31) | | |
| 1 | 26479 | 8, 99 | 1. 58 | | |
| | (18539-37785) | (1, 788–1, 25) | (0. 816-2. 27) | | |
| 'n | 10799 | 0. 84 | 2. 48 | | |
| | (9885-12749) | (1. 786–1. 12) | (1. 92-3. 17) | | |

[0173]

【表3】

キノリン、キノキザリン骨格化合物のオピオイド活性2

| 化合物和 | , IV) | | |
|------|-------------------|------------|--|
| | (ell) | HTT1 Di | |
| 5 | 65. 7 | 89. 7 | |
| . 1 | 5L 1 ±6.82 | \$1.9 | |
| 13 | 4.4 ± 1.18 | 55. 1 | |
| 18 | 350. 2 ± 88. 7 | 50, 4 | |

【0174】(b) ConA刺激によるマウスT細胞増殖抑

ュを通して単細胞浮遊液とした。この浮遊液を5×10 6 /m1に関製し、その100μ1を96穴プレートの 各Wellにまいた。脾細胞をまいたプレートにmitogen の ConA (1 µg/ml) を50 µl/well及び各濃度の化合物 (0.1, 0.5, 0.75, 1.0, 2.5, 5.0, 7.5, 10, 12.5, 1 5, 17.5, 20µg/ml) を50µg/well加え、37℃のC O2 インキュペーター内で48時間培養した。培養後8×

*時間前に [3 H] thymidine (2 μCi/ 1 0 μ1/well) を添加した。添加して8時間後にセルハベスターで濾紙 (実験方法) 無菌的にマウスより脾臓を摘出し、メッシ 20 上に細胞を捕集し、乾燥後トルエン系シンチレーターを 加え、シンチレーションカウンターで細胞に取り込まれ た [3 H] thymidine の放射能を測定した。

> 【0175】そして、T細胞増殖抑制率は次式に従って 算出した。

[0176]

【数1】

(化合物非添加時の放射能) - (化合物添加時の放射能)

(化合物非添加時の放射能) - (Con A非添加時の放射能)

【0177】表4に主な化合物のT細胞増殖抑制率を示 す。

[0178]

【表4】

89

妻 4

カッコ内の数値は、増強傾向にあった群の増強率を示している。

【0179】薬理試験結果

表 $1 \sim 3$ より本発明化合物はオピオイドの δ - 受容体に 非常に選択性の高いアゴニストであることがわかった。 -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a α-オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン?は8受 容体に非常に高い選択性を示している $(\mu / \delta = 207)$ 0)。また、7のモルモットの回腸の収縮抑制作用 $(\mu \, \kappa \, \mathcal{L})$ を多体を多く持つ) は弱く、 μ ーアンタゴニス トナロキソン、 κ ーアンタゴニストnor-BN I にほと んど影響されないのに対し、マウス輪精管の収縮抑制作 用 $(\delta, \mu$ 受容体を多く持つ)は強く、 δ ーアンタゴニ ストNTIにより92倍シフトする。また、窒素置換基 にシクロプロピルメチル基を持つ12のマウス輪精管の 40

収縮抑制作用は更に強く、NTIにより56倍シフトす る。このように本発明の化合物はδ-受容体に非常に選 択性の高いアゴニストであり、しかも非ペプチド性の化 特に 2-メチルー 4 a α - (3-ヒドロキシフェニル) 30 合物であることから、血液脳関門の通過が可能でペプチ ダーゼに対する安定性が高い。また、表4より明らかに 化合物7、12は免疫抑制作用を示している。一般にオ ピオイド受容体のアゴニストは鎮痛作用を有するため、 そのサプタイプである 8 - 受容体のアゴニスト活性を持 つ7, 12は鎮痛剤として使用できる。

[0180]

【発明の効果】本発明の一般式(1)で示されるイソキ ノリン誘導体はδ-受容体に高い選択性を示すアゴニス トであり、免疫抑制剤、鎮痛剤として使用できる。

フロントページの続き

(72)発明者 遠藤 孝

神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会 社基礎研究所内

(72)発明者 松本 修

神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会 社基礎研究所内